„Das Myelom."

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde

in der

gesamten Medizin

verfaßt und einer

Hohen medizinischen Fakultät

der

Königl. Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Rudolf Hoffmann,
Volontair-Assistent an der Prosektur des Krankenhauses r./I., München.

Jena.
Verlag von Gustav Fischer.
1904.

„Das Myelom."

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde

in der

gesamten Medizin

verfaßt und einer

Hohen medizinischen Fakultät

der

Königl. Bayer. Ludwig-Maximilians-Univerität zu München

vorgelegt von

Rudolf Hoffmann,

Volontair-Assistent an der Prosektur des Krankenhauses r./I., München.

Jena.

Verlag von Gustav Fischer.

1904.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität München.

Referent: Herr Obermedizinalrat Prof. Dr. v. Bollinger.

In der Literatur der letzten Jahre findet man eine ganze Reihe von Fällen einer Knochenmarkerkrankung verzeichnet, die in einer multiplen, größere Skeletabschnitte befallenden Geschwulstbildung besteht und unter einem eigenartigen klinischen Bilde verläuft. v. Rusticky, der sie als erster im Jahre 1873 beschrieb, gab ihr den Namen „Myelom", um die Identität der Struktur der Geschwulst mit der des Knochenmarkes zu bezeichnen. Das Myelom vermochte aber nicht, wie die Spärlichkeit der in der Folgezeit erschienenen diesbezüglichen Publikationen beweist, die allgemeine Aufmerksamkeit zu fesseln. Man betrachtete es als eine Rarität des Seziertisches ohne jede praktische Bedeutung, da eine sichere Diagnose in vivo kaum zu stellen war, bis durch die Arbeiten von Senator u. a. der Kliniker auf ein diagnostisches Hilfsmittel, das ständige Auftreten von Albumosurie bei multiplen Myelomen hingewiesen wurde. Von nun ab erschienen Beobachtungen von Myelomfällen häufiger in der Literatur.

Wie sehr die Ansichten über das Wesen der Erkrankung auseinander gingen, zeigen die verschiedenen Namen, unter denen sie beschrieben wurde: „Mollities ossium" (Macintyre und Dowse), „Senile Osteomalacie" (Marchand[1]), „Myelogene Pseudoleukämie" (Zahn), „Lymphadenia ossium" (Nothnagel), „Multiple primäre Sarkomatose des Knochenmarkes" (Buch), „Sarkomata cranii et medullae" (Grawitz), „Multiple Sarkome der Rippen" (Spiegelberg), „Sarkomatöse Ostitis" (Hammer), „Primäre multiple myelogene Sarkome (Wieland) etc.

Winkler versuchte der in Rede stehenden Erkrankung einen bestimmten Platz in der speziellen Pathologie zu geben. Er beschreibt einen Myelomfall in ausführlicher Weise, zieht einige ältere Fälle zum Vergleich heran und definiert am Schlusse seiner Betrachtungen das Myelom als „ein dem Knochenmarke homologes Gewächs, entstanden durch hochgradigste Hyperplasie desselben, und zwar in ganz diffuser Weise in größeren Skeletabschnitten zugleich auftretend. Und zwar ist stets das rote Mark der Wirbelknochen, Rippen und Schädelknochen in den Zustand exzessiver Geschwulstbildung versetzt, nicht das gelbe Mark der langen Röhrenknochen. Letzteres bildet den Ausgangspunkt zunächst ähnlich aussehender, aber im weiteren Verhalten sich deutlich unterscheidender Geschwülste (Metastasen, Spindelzellen, Riesenzellen, Auftreten in nur einem Knochen usw.)."

Diese Definition kann aber nicht als prinzipiell richtig angesehen werden. Das Ausbleiben von Metastasen bei Myelom stellt Winkler in den Vordergrund. Zahn hatte schon darauf hingewiesen, daß das Verhalten des Tumors (Überschreiten der Periostgrenzen) mit großer Sicherheit darauf schließen lasse, daß eine sekundäre Geschwulstbildung stattfinden kann. Die beiliegende Tabelle, welche eine Anzahl Fälle enthält, die in Betracht kommen, zeigt in vier Fällen (Fall VII, XI, XVII u. XIX) das Auftreten von Metastasen außerhalb des Knochenmarkes. Einen weiteren, typischen Myelomfall mit Metastasenbildung, der in unserem Institute zur Beobachtung kam und sich durch eine eigenartige Krankengeschichte auszeichnet, will ich hier zunächst in folgendem ausführlich erörtern, um daran anknüpfend die Symptomatologie und pathologische Anatomie des Myeloms zu besprechen. In einem zweiten Abschnitte soll die histologische Besonderheit des vorliegenden Falles eingehend besprochen werden.

Der Krankheitsverlauf war kurz zusammengefaßt folgender: Ein 68jähriger Tagelöhner tritt wiederum in Krankenhausbehandlung wegen Unterschenkelgeschwüren, an denen er seit 15 Jahren leidet. Sein Ernährungszustand ist ein recht schlechter. Durch eine unvorsichtige Bewegung beim Rockanziehen erleidet er eine „Myorrhexis lumbalis lat. dext.". Hier wird zum ersten Male in der Krankengeschichte von Schmerzen berichtet. Ob schon früher solche aufgetreten sind, läßt sich nicht feststellen, da die Angehörigen des Verstorbenen nicht zu eruieren sind. 2 Monate später tritt heftiges Nasenbluten auf, welches zunächst auf Tamponade steht, später, da es sich immer wieder erneuert, mit Gelatineinjektionen erfolgreich bekämpft wird. Ein Vierteljahr nach dem Auftreten der ersten Schmerzen entsteht eine rasch wachsende, weiche Geschwulst auf dem linken Scheitelbein. Die Schmerzen in der betreffenden Kopfseite nehmen an Intensität stetig zu. Der Tumor, der für ein Atherom gehalten wird, wird inzidiert. Nun zeigt sich, daß eine

Geschwulst vorliegt, die den Knochen durchwuchert hat und scheinbar mit dem Gehirn in Zusammenhang steht. Die mikroskopische Untersuchung exzidierter Geschwulstpartikel ergibt die Diagnose: Rundzellensarkom. Es wurde vermutet, daß dieser Tumor mit der nach dem Nasenrachenraum zu durchgebrochenen, zu lebhaften Blutungen führenden Geschwulst in Zusammenhang stände. Da die Urinuntersuchung keine auffälligen Bestandteile ergab, wurde die Möglichkeit, daß ein Myelom vorläge, nicht in Betracht gezogen, denn an Sternum, Wirbelsäule und Rippen waren keine Veränderungen konstatiert worden. Der Tumor auf der rechten Seite neben dem Kreuzbein war zunächst als ein durch Myorrhexis entstandenes Hämatom aufgefaßt worden, weil die Probepunktion der fluktuierenden Geschwulst Blut ergeben hatte. Die Konfiguration des Thorax war als eine rachitische angesehen worden. In der Folgezeit treten heftige Schmerzen im Gebiet des rechten Nervus ischiadicus auf. Über der rechten Gesäßhälfte wird ein walnußgroßer, fester Tumor fühlbar. Nasenblutungen werden häufiger, heftige Schmerzen quälen den Patienten, dessen Gesichtsfarbe eine gelblichfahle wird. Das rechte Bein aktiv zu heben, ist ihm nicht mehr möglich. In dem letzten Lebensmonat schläft der Patient viel. Der Tumor in der rechten Glutäalgegend nimmt an Größe zu. Schließlich reagiert der Patient auf Anrufe gar nicht mehr, die Herzaktion wird unregelmäßig. Am 7. VIII. 1902 tritt der Tod ein, nicht ganz 8 Monate nach dem Auftreten jener „Myorrhexis lumbalis“.

Die klinische Diagnose lautete: Ulcera varicosa cruris sin. Tumor cerebri et regionis glutaealis dextrae. Otitis media purulenta perforativa dextra.

Sektionsbericht.

Th., Xaver, Tagelöhner, 68 Jahre.
7. VIII. 1902. Prosektor Dr. Albrecht.

Anatomische Diagnose: Multiples Myelosarkom der Knochen, ausgehend vom rechten Darmbein (Konvexitätsknochen des Schädels, rechte mittlere Schädelgrube, linkes Gaumenbein, Sternum, Extremitates sternales der Klavikeln, IX. rechte Rippe, X. Brustwirbel). Kontinuierliche Fortsetzung auf das Bindegewebe in der Umgebung des Darmbeins, bzw. der Dura und der Haut. Metastasen in der Leber.

Fibröse Endokarditis der Mitralis, Trikuspidalis und Aortenklappen. Dilatation der Aorta und Pulmonalis. Chronischer hyperplastischer Tumor der Milz mit multiplen Lymphomen. Interstitielle Nephritis. Multiple Erosionen (auf der Basis von Geschwulstembolieen?) der Magenschleimhaut,

geringgradiger Katarrh des Magens und oberen Dünndarms, subseröse Blutaustritte am Dünndarm. Hämochromatose des Jejunums. Empyem der Keilbeinhöhlen und der hinteren Highmorshöhle. Geschwulstpolyp des linken Nasenraumes. Atrophie der Hoden. Cholelithiasis. Furunkel der linken Mamillargegend. Chronisches Ekzem des linken Unterschenkels. Otitis media dextra. Hochgradige interacinöse Pankreatitis. Kleine Retentionscyste des Pankreas.

Beträchtlich abgemagerte männliche Leiche von sehr blasser Hautfarbe, mit tiefliegenden Bulbi, eingesunkenen Korneae. Oberhalb der linken Linea temporalis superior eine in deren Verlaufsrichtung angeordnete, etwa 2 cm lange, größtenteils geschlossene Narbe, aus deren oberem Ende eine rötliche Masse hervorquillt. Rechte Ohröffnung durch Wattepfropf verstopft, der an seinem hinteren Ende mit fötide riechendem Eiter bedeckt ist. Rechte Nasolabialfalte völlig verstrichen, der linke Mundwinkel stark nach links verzogen. Nach innen von der linken Brustwarze ein walnußgroßer, ziemlich derber, auf der Spitze geschwürig zerfallener und mit eingedicktem grüngelben Eiter belegter Knoten, der beim Durchschneiden dicken grünlich-gelben Eiter entleert und auf die Subkutis beschränkt erscheint. Abdomen flach. Der linke Unterschenkel in ganzer Ausdehnung von violettbraun verfärbter, stark schuppender Haut überzogen. Keine Ödeme. Baucheingeweide in gehöriger Lage; die rechte Ileopsoasgegend zeigt sich durch einen ca. faustgroßen Knoten vorgewölbt.

Zwerchfellstand rechts IV. Rippe, links V. Rippe, rechte Lunge in größerer, linke Lunge in geringerer Ausdehnung fibrös verwachsen. Im Herzbeutel ein Kaffeelöffel Serum.

Hirn mit schmalen Windungen, stark verbreiterten Furchen, in denen unter den abgehobenen, nicht verdickten Hirnhäuten reichlicher klarer Liquor cerebro-spinalis sich findet. Gefäße an der Basis dünnwandig, mittelweit, das Ependym in den nicht erweiterten, aber mit reichlicher Hirnhöhlenflüssigkeit gefüllten Ventrikeln nicht verdickt, Schnittfläche anämisch und etwas saftreich. In beiden Seitenventrikeln bis kirschgroße Plexuscysten.

Herz von der Größe einer kräftigen Mannesfaust, mit leicht geschlängelten Gefäßen und mäßig reichlichem Fett über dem rechten Ventrikel. Trikuspidalis und Mitralis, besonders die letztere, sind stark fibrös, die Mitralis auch etwas kalkulös verdickt, ebenso einzelne ihrer nicht verkürzten Chordae tendineae. Die Aortenklappen sind an den Berührungsstellen auf je 0,5 cm miteinander verwachsen mit Ausnahme der Berührungsstellen von rechter und linker Klappe. An den freien Enden der Verwachsungsflächen leicht knotige Verdickungen. Noduli Arantii zum freien Rande emporgeschoben, nicht verdickt. In der Basis leichte fibröse Einlagerungen. Pulmonalklappen zart.

Muskulatur beider Ventrikel von mittlerer Dicke. Pulmonalis und Aorta stark erweitert, letztere mit Kalkplatten an der Konkavität des Arkus, an den Abgangsstellen der Eingeweidearterien und an der Teilungsstelle. Kranzarterien nur leicht verdickt.

Beide Nieren auf je zwei Drittel des Normalen reduziert, mit etwas geröteter und von zahlreichen Flecken atrophischer, chagrinartig gekörnter Rinde durchsetzter Oberfläche. Konsistenz etwas derb; auf der Schnittfläche sind Rinde und Mark hochgradig verschmälert. Abgrenzung und Zeichnung der Rinde undeutlich. Fett im Nierenbecken vermehrt, Nierenbecken nicht

erweitert, mit glatter Schleimhaut. In der kontrahierten Blase etwa zwei Eßlöffel stark getrübten Harnes. Schleimhaut glatt und blaß.

Milz um ca. die Hälfte vergrößert, mit leicht verdickter glatter Kapsel. Konsistenz etwas vermehrt. Schnittfläche von leicht erhöhtem Blutgehalte, graubraunrote Follikel zumeist kaum erkennbar. Bindegewebe deutlich. An mehreren Stellen hell rötlich graue ziemlich scharf abgesetzte bis halb linsengroße Lymphomknötchen.

Beide Lungen von kleinem Volumen, mit leicht gebläht en Rändern. Oberlappen von flaumiger, die Unterlappen in den hinteren Partieen von leicht vermehrter Konsistenz. Farbe weißlich-grau, mit reichlicher Schleimabsonderung. Schnittfläche gleichfalls sehr kohlereich. In den Oberlappen und dem rechten Mittellappen reichlicher Luftgehalt, geringer Blut- und Saftgehalt. Beide Unterlappen von teilweise aufgehobenem Luftgehalt, dabei von im ganzen vermehrtem Saft- und geringem Blutgehalt. Bronchien mit blasser Schleimhaut. Arterien weit und glattwandig.

Leber von entsprechender Größe, hell-rotbrauner Farbe, gehöriger Konsistenz, deutlicher Zeichnung der Schnittfläche. Im rechten Lappen zwei je etwa haselnuß- bis walnußgroße, runde, weiche, weiß und dunkelrot gefleckte scharf abgegrenzte Geschwulstknoten. In der Unterfläche des linken Lappens vorragend ein erbsengroßer, weicher, braunroter Knoten. Die übrige Schnittfläche ist von reichlichem Saft- und Blutgehalte. In der Gallenblase zwei Eßlöffel dünnflüssigen, mit einer Anzahl von schwärzlichen, rauhen Steinen durchsetzten grüngelben Inhalts.

Magen mittelweit, seine Schleimhaut im Fundus mit einer Anzahl von rundlichen flachen Prominenzen, deren Peripherie intensiv gerötet ist, während das Zentrum flach und der Schleimhaut entblößt, von blasser Farbe ist. Auch an der kleinen Kurvatur finden sich in geringer Zahl, gegen den Pylorus zu sich etwas vergrößernde Exkoriationen der gleichen Art. Im oberen Dünndarm ziemlich starke Hämochromatose der Muskulatur. An ein paar Stellen flache subseröse Blutungen. Schleimhaut im oberen Dünndarm etwas pigmentiert, Inhalt leicht gallig gefärbt. Im unteren Ileum ziemlich reichlicher bräunlich gefärbter Brei. PEYER'sche Plaques kaum erkennbar; in der Subserosa mehrere Blutungen. Mesenteriale Lymphdrüsen nicht vergrößert. Im Dickdarm reichlicher, ziemlich dicker Brei. Schleimhaut intakt.

Tonsillen von gehöriger Größe, auf der Schnittfläche weißlich, mit ein paar weißlichen Pfröpfchen.

Kehlkopf und Trachea ohne Besonderheiten.

Knochensystem: Bei Abnahme der häutigen Schädeldecken zeigt sich entsprechend der linksseitigen Narbe ein fast fünfmarkstückgroßer, flacher, sehr blutreicher, markiger Knoten, welcher sich auf die Außenfläche der Dura, mit derselben fest verwachsen, fortsetzt. Gerade über der Mitte der Stirn findet sich ein markstückgroßer, ebenso beschaffener Knoten. Beide Knoten durchsetzen vollständig den Knochen, welcher in ihrem Bereich wie mit dem Locheisen ausgeschlagen erscheint. Links von dem kleineren Knoten findet sich ein weiterer ungefähr ebenso großer, den Knochen ausfüllender, platter gleichmäßig rötlicher Knoten. Durch die Schädelknochen zerstreut finden sich an der Konvexität wie an der Basis noch etwa $^1/_2$ Dutzend ebensolcher teilweise völlig in der Diploë begrenzter, teilweise von den äußeren und inneren Kortikallamellen eben noch bedeckter dunkelroter münzenförmiger Geschwulstknoten von 3—4 mm Durchmesser, sowie verschiedene kleinere,

rötlich durchschimmernde Einlagerungen der Diploë. In der rechten mittleren Schädelgrube vor dem Felsenbeine sitzt ein etwa 1 cm nach aufwärts ragender, mit der Dura gleichfalls verwachsener, nach außen bis in die Temporalmuskulatur, nach unten in die Orbita bzw. in die Siebbeinzellen reichender Tumor. Ein kleiner Knoten sitzt unterhalb der linken Lamina horizontalis ossis ethmoidalis. Derselbe reicht gleichfalls ins orbitale Fett und enthält in seinen hinteren Partieen etwas weißlichen Eiter. Der Knoten erstreckt sich nach abwärts als weiche flottierende Masse von etwa Kartoffelgröße, als ein von zahlreichen Blutungen durchsetzter Knoten, welcher mit einem kleinen Teile seiner unteren Zirkumferenz die Nasenhöhle erreicht. Die Keilbeinhöhlen sind angefüllt mit reichlichem gelben Eiter, nach unten und links von der rechten Keilbeinhöhle ragt ein etwa walnußgroßer, an der Oberfläche flach höckeriger, braunroter Knoten in die Decke der Rachenhöhle herab. Derselbe geht aus von der Medianwand des vordersten obersten Stückes der aufsteigenden Partie des Gaumenbeines und setzt sich in die angegebene eiterige Infiltration der hinteren Wand der Orbita fort.

An der Grenze von Corpus und Manubrium sterni sitzt ein das letztere größtenteils ausfüllender, ca. taubeneigroßer, blutreicher, grauroter Knoten, im ersteren ein braunrötlicher, weicher, linsengroßer Knoten. In der Extremitas sternalis des rechten Schlüsselbeins ein kirschgroßer und ein erbsengroßer, teils weißlicher, teils braunroter Knoten. In der linken Extremitas sternalis ein unscharf begrenzter, etwa erbsengroßer, teils weißlicher, teils braunroter Knoten. Die IX. rechte Rippe zeigt dicht neben ihrem Ansatz an der Wirbelsäule eine etwa pflaumengroße flache Prominenz, welche die Kontinuität der Rippe unterbricht und auf der Schnittfläche sich als eine markige, blaß grau-rote Masse erweist.

Der X. Brustwirbel enthält ungefähr in seiner Mitte einen ca. haselnußgroßen, dunkel braunroten Knoten.

Der Hauptknoten durchsetzt das rechte Os ilei in der Richtung von vorn nach hinten in dessen ganzer Dicke, reicht nach abwärts bis gegen die Linea innominata, nach aufwärts bis fast zum Darmbeinkamme und ist auf dem Durchschnitt äußerst blutreich und von zahlreichen Hämorrhagieen durchsetzt, besonders in den hinteren und unteren Abschnitten.

Die Untersuchung der übrigen Knochen wird mit Rücksicht auf die Anatomie, der die Leiche überwiesen war, unterlassen.

Die Sektion zeigt also, daß jener Tumor oberhalb der Linea semilunaris superior sin. einen sehr blutreichen, markigen Knoten von Fünfmarkstückgröße darstellt, der fest an der Dura haftet. Ein ähnlicher Geschwulstknoten findet sich über der Mitte der Stirn; der Knochen ist wie mit dem Locheisen durchschlagen. Zahlreiche andere kleine, dunkelrote, münzenförmige Knoten liegen in der Diploë, ohne das Niveau des Knochens zu überschreiten. Ein weiterer Tumor sitzt in der mittleren Schädelgrube und ist bis in die Orbita und in die Temporalmuskulatur eingedrungen. Der vermutete kontinuierliche Zusammenhang zwischen dem ersterwähnten Tumor und dem des Nasenrachenraums besteht nicht. Letzterer sitzt isoliert unterhalb der linken Lamina horizontalis ossis ethmoidalis, reicht bis ins orbitale Fettgewebe und hängt als kartoffelgroßer Knoten in die Nasenhöhle herab. Der größte Geschwulstknoten

durchsetzt das rechte Os ilei. Kleinere blutreiche, graurote Knoten sitzen am Gaumenbein, in die Decke der Rachenhöhle herabreichend, im Sternum, in beiden Extremitates sternales der Klavikeln. In der rechten IX. Rippe, dicht neben ihrem Ansatz an der Wirbelsäule, sitzt eine Geschwulst, die ihre Kontinuität aufhebt, und ein weiterer am X. Brustwirbel. Die Größe dieser weichen, weiß-grauroten Knoten schwankt zwischen Erbsen- und Pflaumengröße. In der Leber finden sich zwei haselnuß- und walnußgroße, weiche, scharf abgegrenzte, weiß und dunkelrot gefleckte Geschwulstknoten.

Mikroskopischer Befund.

Bei der mikroskopischen Untersuchung erweist sich der Haupttumor als aus rundlichen, ovalen Zellen von gleichmäßiger Größe zusammengesetzt, die ohne Zwischensubstanz dichtgedrängt nebeneinander liegen. Das Cytoplasma färbt sich in den Randpartieen besonders lebhaft mit Unna's polychromem Methylenblau. Am Kern, welcher überwiegend exzentrisch liegt, zeigt sich ein heller Hof. Zweikernige Zellen sind häufig, Die Kerne liegen dann meist an entgegengesetzten Zellpolen. Sie weisen eine dunklere, chromatinreiche Umrandung und ein helleres Innere auf. Außerdem sieht man überall die charakteristischen Formen der absterbenden Zellkerne (Karyorrhexis etc.). Fettzellen und Riesenzellen werden nicht beobachtet. Die Vaskularisation ist in den peripherischen Abschnitten des Haupttumors eine besonders reichliche.

Zahlreiche Hämorrhagieen breiten sich zwischen den Tumorzellen aus, wo zuweilen auch, besonders in der Nähe der Gefäße, ausgedehnte hyaline Massen sichtbar sind, wohl die Reste früherer Blutungen. Man könnte geneigt sein, die Blutungen als bei Herausnahme der Geschwulstmasse entstandene Kunstprodukte aufzufassen, aber der in der Leber wohlgeborgen sitzende Knoten, der mechanischen Insulten in keiner Weise ausgesetzt war, zeigt gleichfalls reichliche Hämorrhagieen. Hier und da freie Chromatinbröckel.

Die Tumorknoten der Leber bestehen aus lauter Rundzellen vom Typus der eben geschilderten. Nur ist die Vaskularisation eine nicht so reichliche wie im Hauptknoten. Leberzellbalken, welche unter dem Druck der Neubildung zu dünnen Strängen geworden sind, begrenzen in scharfer Kreislinie schalig den Geschwulstknoten. Auch in diesem Tumor ist die Gleichförmigkeit der Zellen auffallend, ebenso wie in dem der linken Lamina horizontalis ossis ethmoidalis, nur daß hier die Zellen in einem massiven Maschenwerk homogener hyaliner Substanz liegen.

Die übrigen untersuchten Tumorknoten bieten dasselbe Bild, nur variiert der Gefäßreichtum.

Epikrise.

In dem vorliegenden Falle entsteht langsam eine Geschwulst, die das Os ilei durchsetzt. Weitere Neubildungen treten an der Schädelbasis und am Schädeldach auf, ferner im Sternum, in den Klavikeln, an einer Rippe und einem Brustwirbel. Die langen Röhrenknochen konnten nicht untersucht werden. Der Sitz der Neubildung ist das Knochenmark, welches sie in diffuser Weise durchsetzt. Die Spongiosa ist verschwunden, die Kompakta oft verdünnt. Zuweilen wird sie von den Tumormassen durchbrochen, die auf das umgebende Gewebe übergreifen. Es finden sich Metastasen in der Leber.

Im mikroskopischen Bilde zeigt die Neubildung eine eigenartige Struktur: Sie besteht aus lauter Rundzellen von auffallend gleichmäßigem Habitus, welche an gewisse im normalen Knochenmark vorkommende Elemente erinnern. Wir haben es also hier mit einer Erkrankung des Markes zu tun, die zuerst von v. Rustický beschrieben und mit dem Namen „Myelom“ belegt wurde.

Im klinischen Bilde des Myeloms treten vor allem die heftigen Schmerzen hervor, besonders in der Thorax- und Lendengegend und auch häufig im Gebiete der Ischiadici, die in sieben Fällen unserer Tabelle in Attacken auftraten, welche durch immer kürzer werdende schmerzfreie oder weniger schmerzreiche Pausen getrennt wurden. Fünf Autoren heben die außerordentliche Abmagerung, acht die große Blässe hervor. In sieben Fällen wurden Deformitäten der Rumpfknochen, vorzugsweise der Rippen, des Sternums und der Wirbelsäule, seltener der Beckenknochen beobachtet.

Die Untersuchung des Urins liefert in Fällen von Myelom einen ganz besonderen Befund, der von ähnlicher Bedeutung ist, wie das Auftreten von Zucker für die Diagnose des Diabetes: das Vorhandensein von Albumose.

Macintyre fand bei einer Erkrankung des Knochensystems eine „Material matter“ im Harn, die nach ihrem ersten Untersucher als Bence-Jones'scher Eiweißkörper bezeichnet wurde. Stokvis beobachtete sein Vorkommen bei einem ähnlichen Krankheitsfalle. Dieser Eiweißkörper wurde von Kühne gründlich untersucht und als Albumose erkannt.

Es war Kahler, der als erster auf das Auftreten von Albumosurie bei Myelom hinwies. Spätere Untersuchungen bestätigten, daß in jedem Falle von Myelom, der daraufhin untersucht wurde, stets Albumose im Harn sich nachweisen ließ. Allerdings muß bemerkt werden, daß

Albumosurie auch bei verschiedenen Erkrankungen des Nervensystems, des Darmkanals, bei Resorption von pleuritischen Exsudaten etc. im Harn vorkommt. Trotzdem behält sie ihren Wert als diagnostisches Charakteristikum des Myeloms, besonders gegenüber der im Krankheitsbild verwandten Osteomalacie, bei der nie Albumosurie auftritt. Die Kasuistik (s. u.) weist acht Fälle auf, in denen Albumose nachgewiesen wurde. Kein Autor hebt ein Fehlen derselben hervor.

Da die Myelomalbumose, deren Stellung in der Reihe der Eiweißkörper noch nicht genau präzisiert ist, sich in gewisser Hinsicht von den Verdauungsalbumosen unterscheidet, ist es wohl empfehlenswert den Ausdruck „Bence-Jones'scher Eiweißkörper", der nichts präjudiziert, beizubehalten. Da ich über keine eigenen Erfahrungen in bezug auf diesen Eiweißkörper verfüge, begnüge ich mich damit, zu registrieren, daß die Zeit des Einsetzens der „Albumosurie" eine recht verschiedene ist: 11 Wochen bis 5 Jahre nach Krankheitsbeginn wurde sie beobachtet. Sie tritt zuweilen periodisch auf (Matthes-Seegelken Fall XXI und Stokvis-Kühne Fall II). Die Quantität differiert von 0,025 %—0,5 % (Ellinger Fall XXIII) bis 6,9 % (Bence-Jones Fall I); bei Wright war sie „in abundance" vorhanden. Auch im Blut, im Stuhl etc. ist der Bence-Jones'sche Eiweißkörper nachgewiesen worden.

Nähere Angaben finden sich bei Bradshaw, Magnus-Levy u. a. Nebenbei wird meist Albuminurie in Spuren beobachtet.

Zweimal, in den Fällen von Hammer und Nothnagel, wird ein rekurrierender Fiebertypus verzeichnet. In zwei Fällen herrschten subnormale Temperaturen vor. Die Erhöhung der Temperatur wurde meist durch begleitende Krankheiten erklärt, ebenso wie die Vergrößerung der Milz und der Lymphdrüsen, die nur vereinzelt auftrat.

Sehr häufig sind Störungen von seiten des Nervensystems, infolge Kompression nervöser Elemente durch Tumormassen: Blasenlähmung, außerdem Parese der Muskulatur des Bauches und der der unteren Extremitäten, einmal (Fall 19) Hypoglossuslähmung; Sensibilitätsstörungen werden mehrmals erwähnt. In Fall 23 ist eine graue Degeneration der Hinterstränge angegeben. Gelegentlich ist eine Abducenslähmung zu verzeichnen, einmal eine Labyrinthaffektion (Kahler). Weitere Angaben finden sich in der Kasuistik.

Der Blutbefund ist kein charakteristischer. Einige Male wird eine geringgradige Poikilocytose, bei Fall VII und XII ein der perniziösen Anämie ähnlicher Befund aufgeführt.

In fünf Fällen wird besonders hervorgehoben, daß die Atmung eine sehr erschwerte war, auch schon zu einer Zeit, wo noch keine Veränderung am Rumpfskelet zu konstatieren war.

Bronchitis und anschließende Bronchopneumonieen finden wir öfters registriert. Die Deformitäten am Thorax, sowie die

andauernde, infolge der großen Schmerzen fast unveränderte Ruhelage, lassen ihr Auftreten wohl leicht erklärlich erscheinen.

In drei Fällen wird von heftigen Diarrhöen berichtet. Einige Male traten Ödeme auf.

Unter 22 an Myelom Erkrankten befanden sich 16 Männer und 6 Frauen. Dem Stande nach gehörten sie meist den unbemittelten, stark körperlich arbeitenden Klassen an.

Die Altersgrenzen waren 24 Jahre (Nothnagel) und 69 Jahre (Marchand). Überwiegend fiel die Erkrankung ins fünfte und sechste Decennium.

Je nachdem nun die Veränderungen am Skelet oder die große Blässe und Abmagerung in den Vordergrund treten, ist das klinische Bild ein recht wechselndes.

Dies findet seinen Ausdruck in den verschiedenen klinischen Diagnosen. In der Tabelle finden wir verzeichnet: fünfmal Osteomalacie, ferner Pseudoleukämie, progressive Anämie, Ischias, rheumatische Beschwerden, Miliartuberkulose etc. Die Diagnose „Myelom" wird dreimal mit Bestimmtheit, zweimal mit Reserve gestellt. Es war diese Diagnose erst möglich, als die ständige Koinzidenz der Albumosurie mit dem Auftreten des Myeloms sicher erwiesen und anerkannt war.

In der Tat erinnern die Erscheinungen bei osteomalacischen Prozessen sehr an die beim Myelom. Es treten Deformitäten an spongiösen Knochen auf, die Patienten klagen über Schmerzen im Kreuz und im Rücken, der Gang wird unsicher, das Gehen schließlich unmöglich. Während aber hier die Schädelknochen meist verschont bleiben, dagegen die Beine, auch die Arme oft Verkrümmungen zeigen, ist beim Myelom das Umgekehrte der Fall. In den Knochen des Schädels treten zahlreiche Geschwulstknoten auf, die sich oft im Niveau des Knochens halten, zuweilen wohl eine Delle in der Kopfschwarte hervorrufen, aber sich doch meist der Beobachtung entziehen. Ein Röntgenbild würde oft hier, wie bei den anderen Knochen, zu einer Zeit, wo sich die Deformitäten äußerlich noch nicht manifestieren, einen überraschenden, für die Diagnose Myelom höchst wichtigen Befund ergeben. An den langen Röhrenknochen finden wir höchst selten Veränderungen, die aber nicht in Verkrümmungen, sondern in Frakturen sich äußern. Eine sorgfältige Untersuchung der Rippen wird oft zur Konstatierung leichter, zirkumskripter Verdickungen oder größerer Knoten führen, die sich gegen die Diagnose „Osteomalacie" verwerten lassen. Spitzwinklige Knickungen, Knoten und Spontanfrakturen der Rippen sind für das Myelom charakteristisch. Bei Osteomalacischen fällt meist das spitzwinklige Schiffschnabelbecken auf, welches bei Myelom nur einmal beobachtet wurde. Die Beckenknochen zeigen äußerlich oft gar keine Veränderungen. Während bei Osteomalacie die Schmerzen häufig nicht so sehr in den Vordergrund treten, beherrschen sie in unseren Fällen

das Krankheitsbild. Sie entstehen nicht nur bei Muskelzug oder -druck, sondern treten meist ganz plötzlich und sehr heftig auf. Auch bei völliger Ruhelage halten sie an und werden durch Bewegungen zuweilen zu Schmerzparoxysmen gesteigert. Dazwischen liegen schmerzfreie Intervalle, wo der Kranke fast völlig ohne Beschwerden ist. Ein typisches Beispiel dafür liefert der Fall Kahler's, wo der Patient in diesen Pausen auf die Jagd gehen und noch im 4. Krankheitsjahre seine Berufspflichten als Arzt erfüllen konnte.

Sechs Autoren heben hervor, daß die Schmerzen immer anfallsweise auftraten, die Intervalle wurden allmählich immer kürzer.

Differentialdiagnostisch spielt die „Albumosurie" eine große Rolle, die, wie schon erwähnt, beim Myelom wohl stets auftritt, bei der Osteomalacie aber nie mit Sicherheit beobachtet wurde.

Beschrieben sind ja solche Fälle von Osteomalacie mit Albumosurie worden, z. B. von Raschke. Krämpfe im rechten Fuß, Schmerzen in den Hüften, spontane Schmerzhaftigkeit des Beckens beherrschten das Krankheitsbild. Die Beine waren mangelhaft beweglich, das Becken war nicht charakterisch verändert. Albumosegehalt 0,04 %. Path.-anat. Diagnose: Senile Osteomalacie des Thorax. Senile Osteoporose des Humerus und des Femur. Pleuropneumonie. Beiderseits chronische Nephritis. Ein näherer Sektionsbefund ist nicht angegeben. Es könnte sich um eine diffuse Myelomatose gehandelt haben, der klinische Befund spricht auch eher für diese Knochenmarkerkrankung, als für Osteomalacie.

Während die Osteomalacie hauptsächlich eine Krankheit des weiblichen Geschlechts ist, überwiegt beim Myelom die Zahl der Männer (16 : 6). Bei den weiblichen Patienten ließ sich ein Zusammenhang des Krankheitsprozesses mit einer Schwangerschaft oder einem Puerperium nicht feststellen.

Zweimal, bei Grawitz und Israel, finden wir einen dem der perniziösen Anämie ähnlichen Blutbefund erwähnt. Einen solchen Befund zeigt auch der Fall Runeberg's, der sich nach dem ganzen Krankheitsbilde und dem pathologischen Befunde als eine auf der Basis eines Skorbuts entstandene perniziöse Anämie erweist (E. Albrecht) und deshalb aus der Reihe der Knochenmarkstumoren, denen er zugeteilt wurde, gestrichen werden muß.

Auch bei der perniziösen Anämie treten Bleichheit, Schwächegefühl, Atemnot etc. auf, die Kranken werden bald bettlägerig. Nicht selten sind Brustbein etc. druckempfindlich. Aber beim Myelom fehlen Blutungen unter die Haut und in die Retina (nur im Fall XXIII finden wir Retinalblutungen), die lange Zeit hindurch erhöhte Temperatur und die auffallende Verminderung und Veränderung der roten Blutkörperchen.

Das dem vorigen ähnliche klinische Bild der Leukämie, in dem die Blutungen häufiger auftreten, unterscheidet sich, wie auch die perniziöse Anämie, durch das Vorhandensein eines bedeutenden Milztumors,

die Pseudoleukämie vor allem durch die Lymphdrüsentumoren vom Myelom. Bei den beiden ersteren sichert der Blutbefund die Diagnose, die nur solange, als keine Knochenveränderungen und Albumosurie auftreten, zweifelhaft sein kann.

Skeletveränderungen hat das Myelom mit dem Knochensarkom und Knochenkarzinom gemeinsam. Aber bei ersterem findet man nie die schaligen, bis mannskopfgroßen Auftreibungen der Röhrenknochen. Bei Myelom und Sarkom beobachtet man zuweilen Pulsation. Kaufmann führt einen solchen Fall von Schalensarkom an. Bei v. Rusticky (l. c.) (Fall IV) war Pulsation eines Myelomknotens an der Stirn vorhanden, die zur Diagnose: Osteosarcoma pulsans ossis frontis führte.

Zum Schluß möchte ich noch einmal die Wichtigkeit der Untersuchung des Skeletes mit Röntgenstrahlen in allen verdächtigen Fällen betonen. Das Bild zeigt das Fehlen von Knochenbälkchen im Tumor, die Verdünnung und Kontinuitätsunterbrechung in Fällen, wo äußerlich eventuell gar keine Veränderungen zu eruieren waren. Im Falle Wright waren mehrere Knoten an den Rippen konstatiert worden, das Röntgenbild enthüllte Veränderungen an acht Rippen. Das Radiogramm wird durch den Nachweis der Multiplizität der Geschwulstknoten den Chirurgen meist davon abhalten, operativ einzugreifen, wie dies in einzelnen Fällen geschehen ist.

Wann darf man die klinische Diagnose „Myelom“ mit Sicherheit stellen?

Bestehen bei einem Kranken Druckempfindlichkeit der Knochen oder heftige in Intervallen auftretende Schmerzen im Rumpfskelet, besonders in der Thorax- und Lendengegend, gibt die Blutuntersuchung keinen typischen Befund und findet sich Albumose im Harn, dann wird ein Verdacht auf Myelom (wie in Fall XXIII) gerechtfertigt erscheinen, besonders wenn Milz und Lymphdrüsen nicht vergrößert sind.

Diese Schwellungen gehören nicht zum reinen Bild des Myeloms, werden aber zuweilen durch begleitende Krankheiten hervorgerufen. Vielleicht sind sie auch als kompensatorische zu betrachten. Der Verdacht wird aber zur Gewißheit werden, wenn sich Dellen, Auftreibungen, Knoten oder Frakturen an den spongiösen Knochen finden, oder durch das Röntgenbild das Verschwinden der Knochenbälkchen nachgewiesen werden kann.

Verlauf der Erkrankung an Myelom.

In den meisten Fällen treten ganz plötzlich, zuweilen im Anschluß an ein Trauma, heftige Schmerzen in der Brust-, der Lendengegend oder in den Beinen auf, die nach einiger Zeit verschwinden, um bald wieder

von neuem mit vermehrter Intensität wiederzukehren. Die Intervalle werden immer kürzer. Sternum, Wirbelsäule oder Kreuzbein erweisen sich als druckempfindlich. Die Patienten klagen oft über Taubsein der Beine und über Ameisenkriechen. In manchen Fällen kommt es zu heftigen Diarrhöen, meistens stellen sich Husten und Auswurf ein. Allmählich machen sich Veränderungen am Skelet, Kyphosen der Wirbelsäule und Auftreibungen an den Rippen etc. bemerkbar. Zu den Beschwerden gesellen sich oft nervöse Störungen, Parese der Muskulatur der Blase, des Mastdarms, der Bauchwand und der Beine. Die Kranken liegen meist unbeweglich. Niesen, Husten, ja Atemzüge lösen die heftigsten Schmerzanfälle aus. In manchen Fällen frappiert das Entstehen einer Kopfgeschwulst, die zu genauerer Untersuchung des Skeletes und zur Diagnose führt. Die Untersuchung des Blutes gibt keinen typischen Befund (zuweilen Poikilocytose oder geringe Abnahme der roten Blutkörperchen) wohl aber die des Harnes: Albumose.

Der Zeitpunkt des Auftretens der Albumosurie variiert, wie oben erwähnt. Die Blässe und Abmagerung des Kranken werden auffallend. Die Rumpflänge hat oft ganz beträchtlich abgenommen, die Figur kann eine geradezu zwerghafte werden. Es stellen sich verschiedene Lähmungserscheinungen ein, hochgradige Dyspnoë quält den Kranken. Er wird apathisch, somnolent und stirbt im Zustande höchster Erschöpfung, wenn ihn nicht schon früher eine Bronchopneumonie von seinen Leiden befreit.

In manchen Fällen (II, X, XXIII, XXIV) sind die Knochen wohl druckempfindlich, aber es fehlen spontan auftretende heftige Schmerzen. Blässe, Abmagerung und Schwächegefühl stehen im Vordergrunde. Deformitäten treten gar nicht oder erst gegen Ende auf. Die Fälle zeichnen sich scheinbar durch kürzere Krankheitsdauer gegenüber den ersteren aus.

Die Krankheit zeigt ein unaufhaltsames Fortschreiten und endet stets letal.

Therapie.

Die Therapie steht dieser Erkrankung machtlos gegenüber. In dem Falle von Thomas übten Injektionen von Coley's Serum und Gaben von Knochenmark einen günstigen Einfluß auf das Befinden des Patienten. In Anlehnung an die Behandlung des malignen Lymphoms dürfte sich vielleicht einen Versuch mit Arsenbehandlung empfehlen (Zahn). In der Hauptsache wird ihre Aufgabe in der Linderung der oft furchtbar heftigen Knochenschmerzen durch Narkotika bestehen. Die auffallenden Erfolge, welche Prof. Ali Krogius (Arch. f. klin. Med. 1903 Bd. 71 Heft 4) in einem Falle von multiplen, rezidivierenden, mikroskopisch diagnostizierten Rundzellensarkomknoten des Schädels mit der Radiotherapie erzielte (in 10 Wochen gänzliches Verschwinden sämt-

licher Tumoren), lassen ein gleiches Verfahren in ähnlichen Fällen sehr empfehlenswert erscheinen.

Ätiologie des Myeloms.

Die Krankheitsgeschichten liefern an ätiologischen Momenten wenig Material. Die Mehrzahl der Patienten entstammt unbemittelten, körperlich stark arbeitenden Klassen. Die Erkrankung fällt meist in das vierte und fünfte Dezennium, im kindlichen Alter wurde sie nie beobachtet. Lues wird meist negiert, ein Zusammenhang mit Schwangerschaft oder Puerperium kann nicht konstatiert werden. Einmal entwickelte sich das Bild im Anschluß an einen Typhus. Stokvis erwähnt, daß ein Bruder seines Patienten an derselben Krankheit starb, die Myelomkranke Kalischer's (Fall XXVI) hatte eine Tochter an „perniziöser Anämie" verloren. Es kommen für das Myelom die ätiologischen Momente der Geschwülste in Betracht: Vererbung und Trauma. Wir könnten es mit multiplen, versprengten Herden im Knochenmark zu tun haben, aus denen sich gelegentlich maligne Geschwülste entwickeln. Die Annahme eines benignen Myeloms liegt im Hinblick auf die multiplen Lymphome, Neurome, Osteome etc. nicht fern. Viermal sehen wir ein Trauma vorausgehen, das in zwei Fällen viele Jahre zurückliegt. In einem Falle (Ewald) entstand nach Sturz auf die rechte Schulter eine umfangreiche Geschwulst am rechten Schlüsselbein. Hier mag das Trauma das Wachstum und den Charakter eines Tumors ungünstig beinflußt haben. Hammer's Fall spricht für einen infektiös-entzündlichen Charakter (Paltauf) (vergl. die Tumorbildung bei Ostitis deformans), Klebs nennt das Myelom „infektiöses Lymphom des Knochenmarkes". Ziegler vermutet, daß es sich vielleicht um ein infektiöses Lymphosarkom handelt. Kaufmann sagt, „jedenfalls liegt keine bösartige Geschwulst im gewöhnlichen Sinne vor". Hyperplasieen von Markelementen finden sich bei verschiedenen Krankheiten, speziell bei Infektionskrankheiten, sowie bei perniziöser Anämie im Fettmark, bei Leukämie im roten Mark, wie wir oben sahen. Auch durch Arsengaben wird eine solche hervorgerufen („Umwandlung von Fettmark in lymphoides Mark"), wie Bettmann nachwies.[1])

[1]) Die Verwandtschaft zwischen Myelom und Leukämie erscheint als eine noch intimere durch ein gleiches Symptom im Falle Askanazy's: Die „Albumosurie", für deren Auftreten ich aber Resorptionsvorgänge des rötlich gelben trüben Pleuraexsudates eher verantwortlich machen möchte, als die Hyperplasie des Markes, die keine allzu hohe gewesen sein dürfte, da nur im Sternum und in einigen Rippen die Spongiosabälkchen merklich rarefiziert waren, und bei sonstigen nicht komplizierten Fällen von lymphatischer Leukämie Albumosurie bisher nicht gefunden wurde.

Die Ätiologie des Myeloms ist demnach ebenso dunkel als die anderer hyperplastischer Vorgänge im Knochenmark, z. B. der myelogenen Leukämie, doch scheinen toxische Einwirkungen eine gewisse Rolle zu spielen.

Pathologische Anatomie.

Ehe ich in die Besprechung des makroskopischen anatomischen Befundes eintrete, möchte ich erwähnen, daß in einem Falle keine Sektion gemacht, in zwei anderen Fällen nur die Brustsektion genehmigt wurde. Drei Sektionsprotokolle waren mir gar nicht oder nur teilweise zugänglich. Es verbleiben also, indem der Fall Runeberg's und der Marckwald's ausscheiden, 18 Fälle, die bei meinem Thema in Betracht kommen. Bei der Sektion fanden sich im Mark der spongiösen Knochen Neubildungen, die mehr oder weniger scharf gegen die Umgebung abgesetzt waren. Der Umfang wechselte von Erbsen- bis Apfelgröße. Der Tumor wird teils als weißer, fester Knoten geschildert, in der Überzahl der Fälle aber als eine rote oder graurötliche, weiche blutreiche Masse. Er produziert keine osteoide Substanz. Die begrenzende Kompakta ist oft papierdünn, zuweilen von der Geschwulstmasse durchbrochen. Letztere durchsetzt auch in einzelnen Fällen das Periost und greift auf das umgebende Gewebe über. Kompressionen nervöser Elemente sind häufig, oft ist es aber nicht möglich, für die intra vitam zuweilen hochgradigen nervösen Erscheinungen eine anatomische Grundlage nachzuweisen, es handelt sich wohl in diesen Fällen um Schädigungen der Ganglienzellen durch die Albumosämie oder durch die bei der oft resultierenden schweren Anämie auftretenden toxischen Stoffwechselprodukte („Asthenische Lähmungen"). Einzelne Knochen weisen Spontanfrakturen zum Teil mit Kallusbildung auf.

Am häufigsten befallen sind die Rippen, die Tabelle weist diese Lokalisation 17 mal auf, der restierende Fall ist ungenau beschrieben. Sie zeigen leichte Auftreibungen, Knoten, spitzwinklige Abknickungen. In sechs Fällen finden wir Spontanfrakturen erwähnt. Dreizehnmal ist das Brustbein, das meist winklig geknickt ist, befallen, zehnmal die Wirbelsäule, darunter einmal (Fall V) sämtliche Wirbel. Im Schädeldach finden wir neunmal Tumoren (in Fall XXIV 28 Stück), auch an der Schädelbasis sind Geschwulstknoten lokalisiert, die sich teils auf die Diploë beschränken, in anderen Fällen in die Umgebung, wie in den Nasenrachenraum und ins orbitale Fett eingewuchert sind. In den Beckenknochen wurden sie viermal, im Oberschenkel achtmal (darunter zwei Frakturen), dreimal im Oberarm, zweimal im Schlüsselbein und einmal im Schulterblatt beobachtet. Diese Zahlen sind mit Vorsicht zu verwerten. Hält sich der Tumorknoten innerhalb der Kompakta

des Knochens, so daß es nicht zu gröberen, äußerlich wahrnehmbaren Veränderungen am Skelet kommt, so wird er sich leicht der Beobachtung entziehen, wenn er nicht in einem der Knochen sitzt, die bei jeder Sektion bloßgelegt, durchschnitten resp. durchsägt werden, wie z. B. Brustbein, Rippen und Schädelkapsel. Ohne bestimmte Indikation werden die Knochen des Becken- und Schultergürtels, sowie die langen Röhrenknochen wohl nur in seltenen Fällen eröffnet werden. Wir dürfen also annehmen, daß die Zahlen für letztere zu niedrig gegriffen sind. Nach den Sektionsbefunden sind in absteigender Reihenfolge die Rippen, das Brustbein, die Wirbelsäule und das Schädeldach vorzugsweise befallen.

Es ist meist nicht möglich, einen Tumorknoten als den primären zu bezeichnen. Nur bei Israel, Bouchatal und Chapochnikow und in meinem Falle wurde der Beckentumor als Ausgang-punkt angesehen. Meistens treten die Geschwülste ziemlich gleichzeitig auf und differieren zum Teil wenig in der Größe. Es kommt scheinbar sehr frühzeitig zu Metastasen im roten Knochenmark, erst später im gelben Mark und in seltenen Fällen (scheinbar da, wo ein Überschreiten der Knochen-Periostgrenze stattgefunden hat, in inneren Organen. Es traten Metastasen in Leber, Milz (?), Niere (?), Lungen (?), an der Pleura, an der Dura und Arachnoidea spinalis und am Peritoneum auf.

Neunmal ist eine Vergrößerung der Milz notiert. Sie ist nie bedeutend und findet meist ihre Erklärung in begleitenden Krankheiten (Herzfehler, Typhus, Empyem). In manchen Fällen ist die Milz wohl kompensatorisch für das quantitativ stark verringerte Knochenmark eingetreten. Lymphdrüsenschwellungen sind fünfmal verzeichnet. Zweimal traten sie kurz vor dem Tode auf.

Die Harnorgane waren in fünf Fällen affiziert, was zum Teil wohl als Folgezustand der schweren Anämie, eventuell auch der Albumosämie und der Blasenlähmung angesehen werden darf. Zweimal chronische Nephritis, zweimal fettige Degeneration, die einmal mit amyloider Entartung kombiniert ist, je einmal senile Atrophie der Nieren, Pyelonephritis und Cystitis.

Von den übrigen Organen finden wir nur die der Atmung infolge der oft hochgradigen Defiguration des Thorax verändert: achtmal bestand Bronchitis, sechsmal Bronchopneumonie.

Der makroskopische Befund des Myeloms zeigt also Geschwulstknoten in den Knochen des Rumpfes und des Schädels, seltener in den langen Röhrenknochen. Oft ist die Kompakta verdünnt, verschwunden, und der Tumor greift auf das umgebende Gewebe über. Die Farbe der Geschwulstmasse, die keine Knochenbälkchen enthält und meist als weich, markig, halb durchscheinend geschildert wird, schwankt zwischen weiß, rötlichgrau und dunkelrot, je nach ihrem Gefäßreichtum. Infolge-

dessen heben sie sich bald mehr, bald weniger scharf von ihrer Umgebung ab. Die Tumoren finden sich oft in großer Zahl in einem Knochen (28 Stück im Schädeldach in Fall XXIV), immer werden sie in mehreren Knochen zugleich beobachtet. Sie sind erbsen- bis apfelgroß und wachsen scheinbar in manchen Fällen ziemlich rasch, so daß es selten möglich ist, einen Tumor als den primären zu bezeichnen. Zuweilen reagiert der umgebende Knochen mit Bildung osteoider Substanz, besonders wenn es zur Spontanfraktur gekommen ist, die im Verlauf der Krankheit besonders häufig an den Rippen auftritt. In manchen Fällen finden wir eine reaktive Osteosklerose (Volkmann), z. B. in Fall XIX. Das Myelom macht Metastasen in inneren Organen, die Bösartigkeit des Prozesses steht außer Zweifel.

Im mikroskopischen Bilde überrascht die auffallende Gleichmäßigkeit der den Tumor zusammensetzenden Rundzellen, die scheinbar ohne jede Zwischensubstanz dicht gedrängt aneinander liegen. Spindelzellen finden sich nur höchst selten und zwar in Begleitung der Gefäße, dreimal wird ihre völlige Abwesenheit speziell hervorgehoben. Fett und Riesenzellen werden vermißt. Die Knochenbälkchen sind völlig verschwunden. Die Resorption von Knochensubstanz findet Ausdruck im Auftreten von Ostoklasten, die in Howship'schen Lakunen liegen. Neubildung von Knochensubstanz findet im Tumor nicht statt. Gefäße sind in wechselnder Zahl vorhanden, reichliche Hämorrhagieen zwischen den Tumorzellen sind häufig.

Das Myelom stellt demnach einen im höheren Lebensalter auftretenden, durch Hyperplasie eines normalerweise im Marke vorhandenen Zellelementes entstandenen, metastasierenden bösartigen Knochenmarkstumor dar.

Differentialdiagnostisch kommen pathologisch-anatomisch verschiedene Erkrankungen des Knochenmarkes und der Knochensubstanz in Betracht.

Das Myelom wird sich von einem Rundzellensarkom im mikroskopischen Bilde kaum unterscheiden lassen. Da sich aber bei letzterem eine feine, körnig fädige Zellzwischensubstanz findet, wird eine völlige Abwesenheit jeglicher Interzellularsubstanz auf Myelom hinweisen. Hier muß der makroskopische Befund für die Diagnose berücksichtigt werden.

Dasselbe trifft für das Lymphosarkom (Chlorom) zu, das sich nöchstens durch ein retikuläres Gerüst unterscheidet. Hier wird die Untersuchung der Lymphdrüsen entscheiden, die den Sitz des malignen Lymphoms darstellen, welches zu seiner Ausbreitung den Weg der Lymphgefäße benutzt, während das auf dem Blutwege sich ausbreitende Myelom die Lymphdrüsen freiläßt.

Der reine Rundzellentypus des Myeloms schützt vor Verwechslungen

mit dem myelogenen Sarkom, welches große und kleine Rundzellen, reichliche Spindelzellen und die beim Myelom stets fehlenden Riesenzellen, letztere in großer Zahl und bedeutender Größe, starke Bindegewebszüge und neugebildete Knochenbälkchen zeigen kann.

Ein Peritheliom oder ein Endotheliom, welch letzteres im Falle Marckwald's klinisch und makroskopisch in pathologisch-anatomischer Hinsicht als Myelom imponierte, wird im mikroskopischen Bilde differentialdiagnostisch keine Schwierigkeiten bieten.

Unter den Karzinomen machen der Prostatakrebs und der Mammakrebs, den v. Recklinghausen als das Pendant des ersteren hinstellte, mit Vorliebe Metastasen in den Knochen, die zu Spontanfrakturen etc., wie das Myelom, führen können. Die Tumorknoten werden aber schon makroskopisch mit dem Myelom nicht zu verwechseln sein.

Die Formen der Osteopsathyrosis, die Osteotabes infantum, die Spätformen der Rachitis, die Osteomalacie und die Ostitis deformans kommen differentialdiagnostisch in makroskopischer Hinsicht dem Myelom gegenüber kaum in Betracht, die letzten beiden höchstens dann, wenn das Bild durch Tumorbildung getrübt ist, wie in den Fällen von Hirschberg und Scheunenberger (Osteomalacie mit multiplen Riesenzellsarkomen) und von v. Recklinghausen (Ostitis deformans mit Riesenzellsarkomen).

Bei Pseudoleukämie ist der makroskopische Befund gegenüber einer Frühform des Myeloms ausschlaggebend, denn der Blutbefund ist kein typischer, und die markigen Hyperplasieen können dasselbe Bild bieten, wie kleine Myelomknoten.

Bedeutend ist diese Hyperplasie auch bei Leukämie, wo sie sogar Gefäßkompression hervorrufen kann (Ponfick). Bei perniziöser Anämie zeigt das himbeergeleeartige Mark mikroskopisch neben kernhaltigen Blutkörperchen, blutkörper- und pigmenthaltigen Zellen und Charcot-Neumann'schen Kristallen, eine Vermehrung farbloser Markzellen, die aber wohl kaum zu einer Verwechslung mit Myelom führen kann. In zweifelhaften Fällen liefert, abgesehen vom makroskopischen Befunde, die Untersuchung des Blutes die Entscheidung.

Die bei Myelomkranken so oft beobachtete zunehmende Anämie muß auf die Verminderung des Mutterbodens der roten Blutkörperchen durch die wuchernden Rundzellen und die Beeinträchtigung des übriggebliebenen durch Kompression von Gefäßen etc. zurückgeführt werden. Andrerseits ist die Annahme nicht von der Hand zu weisen, daß die Tumorzellen zum Teil die Funktion des normalen Knochenmarkes übernehmen. Die Tumormassen können allmählich fast die ganze Markhöhle des Knochens ausfüllen. Dies bedeutet beim Befallensein größerer Skeletabschnitte einen ganz bedeutenden Ausfall, der, ehe sich Knochenveränderungen bemerkbar gemacht haben (s. u.), zum Tode führen kann.

Es erübrigt nun noch die mikroskopischen Befunde derjenigen

Fälle einer Sichtung zu unterziehen, die einen etwas von dem des Myeloms abweichenden Befund ergaben und einiger anderer, die von einigen Autoren zu den Myelomen gerechnet sind, aber nicht zu ihnen gehören. Der Fall Marckwald's scheidet als Endotheliom, wie schon erwähnt, aus. Ebenso der Fall Runeberg's, der sich nach dem klinischen Bilde und dem Blutbefunde als eine im Anschluß an einen Skorbut (Stomatitis ulcerosa etc.) entstandene perniziöse Anämie geringeren Grades darstellt, und auch mikroskopisch keinen Anhaltspunkt für die Diagnose „Myelom" bietet. Die Knochenbälkchen sind verdünnt, zum Teil verschwunden — das sind wohl Erscheinungen des Altersknochenschwundes, die bei einer 58jährigen, in kümmerlichen Verhältnissen lebenden Frau nicht auffällig erscheinen können. Infolge dieser Veränderung an der Spongiosa konnten die Häufchen gewucherter Markzellen zu kleinen bis 1,5 cm im Durchmesser haltenden Herdchen (von „Himbeergeleefarbe") konfluieren.

v. Rusticky erwähnt einzelne, auch in Gruppen zusammen liegende größere Zellen mit undeutlichem Kern und radiärer Streifung. Diese sind wohl als zugrunde gegangene Fettzellen des Markes mit Magarinenadeln, welche die Streifung vortäuschen, aufzufassen.

Buch erwähnt, daß Bruchstücke von Gefäß- speziell Kapillarwänden im Tumor verfettet gewesen sind, ein Befund, den Ponfick bei verschiedenen Infektionskrankheiten an den Arterien und Kapillaren des Knochenmarks erhob.

Die Spindelzellzüge in den Rundzelltumoren von Rippe und Schädelknochen, die in Fall XIX (Hammer) breite Züge bildeten, kann man wohl mit einer Ostitis in Verbindung bringen, auf welche die vorhandene Osteosklerose hinweist, welche an Schädeldach, Wirbeln usw. hier beobachtet wurde. Der Autor spricht späterhin von diesen Zügen als „spärlichem Vorhandensein eines spindelzellführenden fibrillären Gewebe" und nennt seinen Befund konform dem von Buch, Kahler und Wieland. Die übrigen Tumoren der Wirbel, der Dura, Pleura usw. zeigen exquisiten Rundzelltypus. Man darf also hier wohl ein Myelom annehmen, dessen Bild an einzelnen Stellen durch eine reaktive Ostitis getrübt wird.[1])

Spindelzellen wies auch ein Rippentumor in dem Fall von Seegelken (Nr. XXI) auf: „Die Kompakta des Knochens fehlt stellenweise, wo sie vorhanden ist, ist sie sehr verdünnt und mit weiten, unregelmäßig konturierten Lücken durchsetzt, welche mit Gefäßen und mit diese umgebenden Spindelzellen erfüllt sind. Markwärts von der dünnen Kompakta resp. an ihrer Stelle, findet sich eine Gewebszone, welche aus

---

[1]) Anmerk. Den Fällen von Hammer, Zahn und Nothnagel stellt Baumgarten einen Fall von „Myelogener Pseudoleukämie mit Ausgang in allgemeine Osteosklerose" zur Seite.

dichtgedrängten Rundzellen und regellos verlaufenden Zügen von Spindelzellen besteht. In dieser ungleich dicken und verschieden stark gegen das Mark vorspringenden Neubildungszone finden sich größere Knorpelinseln und zahlreiche matt gefärbte Zellen- und lückenfreie Nekroseinseln eingestreut. — Die mikroskopische Diagnose ist deshalb auf Chondrosarkom zu stellen.“ Es handelt sich hier um ein Rippenstück, dessen Veränderungen schon erwähnt worden waren, scheinbar eine durch einen Tumor erzeugte Frakturstelle. (Siehe auch Ellinger Fall XXIII.) Das mikroskopische Bild ist wohl das einer myelogenen und periostalen Kallusbildung und verleitete durch die Knorpelinseln, die das Mark gebildet hatte, zur Diagnose: Chondrosarkom. Die Neubildungsmassen von Halswirbelsäule und Brustbein (die anderen Knochen waren auf solche nicht geprüft worden) waren mikroskopisch nicht untersucht worden. Da das klinische und makroskopische anatomische Bild völlig dem des Myeloms entspricht, darf wohl auch dieser Fall den Myelomen zugerechnet werden.

Über einen eigentümlichen mikroskopischen Befund berichtet Wieland in Fall XVI. Es waren Tumoren an den Rippen, dem Brustbein, Schädeldach und in einem Oberschenkel vorhanden. Während die ersteren alle Rundzellentypus zeigten, lagen im Femurmark zahlreiche Rundzell- und mit Spindelzellen gemischte Tumoren nebeneinander. Es fand sich aber kein reiner Spindelzelltumor vor. W. bringt in diesem Falle Rundzellen und Spindelzellen in genetische Beziehung. Vielleicht haben wir hier neben der Hyperplasie der Rundzellen eine Umwandlung des lymphoiden Markes in Spindelzellen (ähnlich wie bei Rachitis, Schmorl). Die Abbildung ruft übrigens den Gedanken wach, daß die Spindelzellen abgeplattete Formen der Rundzellen sein könnten. Für die Beurteilung des mikroskopischen Bildes (Spindelzellen, Fettzellen etc.) wäre es sehr wichtig zu wissen, ob der betreffende Schnitt einer peripherischen oder einer zentralen Partie des Tumors entstammt.

Bei Fall XV berichtet Wieland, daß er in dem Lumen einer Interkostalvene Geschwulstzellen fand; ich konnte dieselben in den Kapillaren der Tumoren öfters beobachten. Es verbreitet sich also das Myelom auf dem Blutwege wie das Sarkom, während das Karzinom vorzugsweise den Lymphweg benützt. Wir haben gesehen, daß es auch zu Metastasen in inneren Organen kommt, was v. Rusticky schon vorausgesagt hatte. Ich kann also nicht anerkennen, daß, wie Winkler behauptet, das Ausbleiben von Metastasen eine charakteristische Eigentümlichkeit des Myeloms sei.

Die eigenartigen Gefäßverhältnisse im Mark, die sehr weiten venösen Kapillaren, deren Wand vielfach durchbrochen wird, der Strom venösen Blutes, der sich in die Lücken des roten Markes ergießt und sich auch in den Tumoren deutlich manifestiert, gibt den Tumorzellen, den Kindern des roten Markes, reichlich Gelegenheit in die Blutbahn überzutreten.

Vielleicht findet im venösen Blute, z. B. in den weiten, muskularislosen kleinen Markvenen eine Vermehrung der Tumorzellen statt, die den Kreislauf passieren und sich mit Vorliebe wieder im roten Marke niederlassen. Diese Prädilektion hat nichts Auffallendes. Die Tochtergeschwülste der myelogenen und periostalen Sarkome etablieren sich mit Vorliebe in den Lungen. Selbst kleine Karzinome der Prostata machen frühzeitig Knochenmetastasen und zwar siedeln sie sich in kleinsten, aber relativ weiten Venen des Knochenmarkes an. Bevorzugt werden ganz bestimmte Knochen, z. B. der Femur und in diesem wiederum bestimmte Stellen, was v. Recklinghausen aus statischen Momenten erklärt. Mammakrebse bevorzugen ihrerseits die Wirbelkörper. Ganz erklärlich erscheint es, wenn die Metastasen des Myeloms sich speziell im Mutterboden wieder anbauen, falls sie nicht vorher im Kreislauf zugrunde gehen. Gerade wie bei den Bakterien erfolgt die Auswahl des Bodens für die Niederlassung nach gewissen Eigenschaften der Zellen und der Gewebe: bestimmte Verhältnisse der Zirkulation, der Strömung und des chemischen Verhaltens werden gegeben sein müssen. Die Tumorzellen scheinen weite Kapillaren (Venosität und langsame Strömung des Blutes) zu bevorzugen, so sehen wir z. B. die Metastasen in der Leber, wenn sie, wie im vorliegenden Falle, vom primären Beckentumor aus in das Pfortadergebiet gelangen, im epiduralen Raume (Fall XIX) mit seinen venösen Geflechten, in der Nierenoberfläche (Venae stellatae). Aber nur in seltenen Fällen macht das Myelom Metastasen in den inneren Organen. Dagegen sehen wir häufiger (achtmal, siehe oben!) den Oberschenkelknochen befallen. Unter verschiedenen pathologischen Verhältnissen z. B. Endokarditis verrucosa und den Oligämieen verschiedener Genese vollzieht sich eine lymphoide Umwandlung des Fettmarkes, richtiger gesagt eine Bildung lymphoiden Markes im Fettmarke. Da diese angeblichen Metastasen im Fettmark bei den Myelomfällen meist nicht mikroskopisch untersucht wurden, so kann es sich teilweise um eine kompensatorische Bildung blutkörperchenbildendes Markes gehandelt haben. Im Falle Wieland's jedoch waren es Tumormassen, die sich vielleicht sekundär auf diesen Inseln lymphoiden Markes angesiedelt haben.

Einen dem meinigen Befunde ähnlichen Zelltypus beschreibt Wieland (in Fall XV). Er schildert die Zellen in folgender Weise: „Farblos, von runder und ovaler Gestalt. Jede Zelle zeigt einen, selten zwei randständige (ebenso in Fall XVII) Kerne, meist mit Kernkörperchen. Durchmesser meist 12 μ im Gegensatz zu den Rundzellen des Markes. Tumorzelle kein normaler Bestandteil des Knochenmarkes."

Eine vorzügliche Beschreibung der Tumorzellform, welcher sehr gute Abbildungen beigegeben sind, liefert Wright, die ich in Kürze wiedergeben will: Rundliche 6—8 μ im Durchmesser haltende Zellen, deren Zellmembran zu fehlen scheint. Die Kerne sind rundlich oder

leicht oval, ihre Membran ist scharf ausgeprägt. Ihr Durchmesser wechselt, gewöhnlich beträgt er einhalb oder zweidrittel des Zelleibes. Er liegt oft exzentrisch. Besonders an der Kernmembran liegen tief gefärbte Chromatinmassen. Keine Karyomitosen, dagegen Anhaltspunkte für direkte Teilung (Degenerationsprodukte?). Das Cytoplasma ist homogen, färbt sich mit Unna's Methylenblau bläulich, zuweilen purpurn. In vielen Zellen färbt sich die zentrale Partie nicht so tief wie die Randpartieen. Obwohl sie in vielen Fällen keine ausgesprochene Affinität zum Methylenblau zeigen, sind nach der Meinung des Autors die Zellen Plasmazellen oder unmittelbare Abkömmlinge derselben.

Wright hat also als erster auf die Plasmazellnatur beim Myelom hingewiesen. In vorliegendem Myelomfalle erwies sich der Tumor gleichfalls rein aus Plasmazellen zusammengesetzt. Es erscheint mir deshalb angezeigt, an dieser Stelle einiges zu der in letzter Zeit so lebhaft diskutierten Plasmazellfrage zu bemerken.

Ich trage hier zunächst die eingehendere Beschreibung der Tumorzellform nach.

Die Tumorstückchen wurden in heiß gesättigter Sublimatlösung und in Formol gehärtet und in Paraffin eingebettet. Zunächst wurde mit Unna's polychromem Methylenblau gefärbt und mit Glyzerinäther differenziert. Diese von Unna angegebene Methode ist durchaus keine spezifische. Mindestens ebenso gute Bilder erhielt ich bei Färbung mit wässriger Thioninblaulösung, die Differenzierung, soweit eine solche nötig ist, vollzog sich im 70° Alkohol. Meist färbte ich mit Eosin nach. Von den übrigen benutzten Färbemethoden zeigt die Anwendung von Methylgrün-Pyronin manche Vorzüge. Die Bilder der Karyorrhexis traten besonders scharf hervor. Kerne, die bei anderer, z. B. bei Methylenblaufärbung, als nackt imponierten, zeigten hier durch ihre leuchtende Rotfärbung deutliche, feinste Cytoplasmaklümpchen der Kern- resp. Zellhülle anliegend. Die nachfolgende Zellbeschreibung bezieht sich auf mit Thioninblaueosin gefärbte Präparate.

Es lassen sich zunächst zwei Zellsorten unterscheiden: Zellen, deren Kern und oft auch deren Zelleib sehr dunkel gefärbt und scharf konturiert sind und andere, deren Kern blasser blau gefärbt ist und bei denen der rundliche, zuweilen auch etwas eckige Zelleib meist eine wenig scharfe Umrandung zeigt. Die letzteren sind in bedeutender Überzahl vorhanden und sollen deswegen an erster Stelle beschrieben werden.

Ihre Gestalt ist im ganzen rundlich oval, besonders da wo sie locker nebeneinander liegen: Unter dem Druck größerer Hämorrhagieen oder durch gegenseitige Kompression entstehen längliche und polygonale Formen. Zuweilen sieht man eine Zelle spitz ausgezogen. Die Größe wechselt von Kernen mit ganz schmalem Cytoplasmasaume bis zu recht voluminösen Formen. Die Farbe der Kerne ist hellblau, die Form eine

kreisrunde oder auch länglich ovale, in manchen Fällen sind sie mit einem Buckel versehen. Ein Kernkörperchen sensu strenuo ist nicht vorhanden. Der Kern weist zuweilen an der Seite nach der größeren Cytoplasmaanhäufung zu eine kleine Delle auf. Das Chromatin ist in mehr oder minder großen rundlichen Klumpen angeordnet. Oft liegen diese besonders zahlreich an der Kernhülle, mit der sie im übrigen, wie auch untereinander, durch feine Fäden verbunden sind. In einzelnen Kernen ist dieses Fadenwerk an umschriebenen, hell erscheinenden Flecken verdrängt, welche von oft perlschnurartig in kleinen Abständen aneinander gereihten Chromatinklümpchen umgeben sind. Außen an der Membran anscheinend nackter Kerne sieht man in seltenen Fällen wasserhelle, zuweilen fächerartig angeordnete längliche Bläschen. Der Kern liegt der Zellhülle an, ja, in vielen Fällen baucht er sie weit über den Zellkontur vor, so daß er zuweilen mit $^1/_3$ oder $^1/_2$ seines Volumens außerhalb der Zellperipherie liegt und die Zellhülle in stumpfem Winkel an die Kernmembran stößt. In ein paar Fällen lag der Kern nur noch mit zirka $^1/_4$ seiner Zirkumferenz dem Zellplasma an. Ein Kontur, welcher der dem Kerne unmittelbar anliegenden, wahrscheinlich sehr verdünnten Zellhülle entsprechen könnte, läßt sich nicht beobachten, so daß die Annahme berechtigt erscheint, daß hier die Zellhülle mit der Kernmembran verschmolzen ist. Auffällig erscheint das häufige Vorkommen von zwei Kernen in einer Zelle: auf zirka 10—15 Zellen kommt eine zweikernige. Die Kerne liegen oft nebeneinander, meist aber an beiden Polen der länglichen Zelle sich gegenüber. Auch dreikernige Zellen treten auf, in denen entweder alle Kerne gleich groß, oder zwei kleiner sind. In den zweikernigen erscheinen sie meist gleichgroß.

Das Cytoplasma zeigt ganz spezifische Verhältnisse: man kann einen zentralen hellen Hof und eine Randpartie unterscheiden, die den Farbstoff stark angenommen hat. Selbst bei den kleinsten Formen mit verhältnismäßig großem Kern und schmalem Cytoplasmasaum erkennt man bei langsamem Drehen der Mikrometerschraube an der einen Seite des Kerns eine Aufhellung des Cytoplasmas. Bei den umfangreicheren Formen sieht man den Hof immer größer und heller werden, bis nur ein schmaler Streif zusammengeballten Cytoplasmas an der Zellhülle, vorzüglich an dem dem Kerne entgegengesetzten Pole übrig bleibt. Dieser helle Hof zeigt wabige Struktur, zuweilen erscheint er als fast homogene Masse, die ohne scharfen Kontur in das begrenzende Cytoplasma übergeht. An einzelnen Stellen stößt der helle Hof direkt an die Zellhülle, die hier verdickt erscheint. Das Cytoplasma liegt oft am Saume in Ballen angeordnet. Meist stellt der Saum ein Nebeneinander von dunkelgefärbten Massen und hellen Bläschen dar. Er erscheint oft metachromatisch rötlich-violett gefärbt. Daneben sieht man fast stets, teils im Cytoplasma, teils über die Zellhülle ragend, ja

auch von dieser losgelöst rundliche oder längliche Bläschen mit ungefärbtem Inhalt. Diese sind deutlich und verhältnismäßig breit konturiert. Zuweilen konfluieren sie dicht unter der Zellhülle zu länglichen plattgedrückten Blasen. Der Zellkontur ist an den Stellen der Cytoplasmaanhäufungen sehr unregelmäßig, undeutlich.

Bei zweikernigen Zellen sieht man oft die Kerne an den Polen der länglichen Zelle sich über den Zellkontur vorbuchten, zwischen ihnen ein weites, helles Feld und rechts und links, entlang der Zellperipherie, einen oft recht schmalen, rötlich blauen Cytoplasmasaum von oben beschriebener Beschaffenheit.

Vereinzelt liegen zwischen den Zellen scheinbar nackte, große Kerne von gleicher Struktur wie die oben beschriebenen. Nur sind die Chromatinklumpen zierlicher, weniger zahlreich und hauptsächlich an der Peripherie angeordnet. Andere Kerne sind mit einem zarten halbmondförmigen Cytoplasmasaum umgeben; bei anderen ist ein kreisförmiger schmaler Zelleib vorhanden. Die erstere Form macht nach der Beschaffenheit des Cytoplasmas nicht den Eindruck, als ob eine Abbröckelung desselben stattgefunden hätte. Der Kontur ist gleichmäßig, und die Breitenunterschiede nehmen ganz allmählich nach beiden Seiten hin ab. Rote Granula, Pigment oder andere Einschlüsse werden nicht beobachtet.

Die andere Zellform zeichnet sich durch stärkere Chromophilie, sowie abgerundetere Formen und scharfe Konturen aus. Zuweilen ist die erhöhte Färbbarkeit auf den meist rundlichen Kern beschränkt. In der Mehrzahl der Zellen sind Kern und Cytoplasma fast gleich dunkel gefärbt, so daß die Struktur oft schwer zu erkennen ist. An ersterem unterscheidet man Chromatinklumpen, auch breite helle Flächen, die manchmal der Kernmembran aufsitzen, am Zelleib den komprimierten Plasmasaum, mit den oben beschriebenen wasserhellen Bläschen, die meist an der Zellhülle liegen. Kurz, man findet die Eigentümlichkeiten der erst beschriebenen Zellsorte, nur erscheinen Kern und Cytoplasma straffer zusammengezogen und die chromophile Substanz dichter gelagert.

Hier und da sieht man freie Chromatinklümpchen (freie, geschrumpfte Kerne?). In der Nähe vieler Gefäße lagern mächtige Schichten einer homogenen Substanz, die sich mit Eosin lebhaft rosarot färbt, wohl Koagulationshyalin. Im Tumor der Rachenhöhle liegen die Zellen, jede in einem Hofe, umgeben von einer ziemlich breitwandigen Schicht jener homogenen Substanz.

Die zum Teil beträchtlich weiten Blutseen wurden bereits erwähnt. Besonders in den Schnitten des Beckentumors sind die Tumorzellen förmlich durchschüttelt mit einer Unzahl roter Blutkörperchen. In den Kapillaren beobachtet man gelegentlich Geschwulstzellen.

Es können also drei Arten von Tumorzellen unterschieden werden:

1. Große, zuweilen zwei- und mehrkernige Zellen, deren Hülle oft stellenweise wenig ausgeprägt ist, mit rundlichen oder ovalen,

peripher gelegenen, oft stark vorbuchtenden Kernen. Die Chromatinmassen sind häufig klumpig an der Kernhülle gelagert.

2. Kleine Zellen, Kerne von der Größe der obigen, in einem dürftigen Cytoplasmaleib der Zellhülle anliegend. Das Chromatin zeigt meist eine zierliche Anordnung.
3. Zellen von scharfer Begrenzung und sehr dunkler Tinktion mit den morphologischen Eigenschaften der ersten.

Bei allen beobachtet man einen mehr oder weniger umfangreichen hellen Hof am Kern, welcher nach der Seite der reichlicheren Cytoplasmamasse zuliegt. Diese färbt sich je nach der Größe des Hofes mehr oder weniger dunkel.

Wir dürfen wohl die zweiten als die Tochterzellen der ersten, und die dritten als dem Untergange verfallene Zellen ansehen.

Die Zellen vermehren sich durch indirekte Zellteilung. Man sieht ziemlich häufig Spireme, Äquatorialplatten, gelegentlich auch einen Dyaster. Gewisse Kernformen sprechen für eine amitotische Kernteilung: einzelne Kerne zeigen Buckel, Abschnürungen, Flaschen- oder Sanduhrformen, die man kaum als Degenerationsform auffassen kann. Einmal fand sich ein Kern zu einem Zipfel ausgezogen, in den feine Fäden auslaufen. Eine andere Zelle zeigte zwei Kerne durch einen feinen Zellarm verbunden, von dem aus in beide Zellen feine Fäden ausstrahlen. Zuweilen verläuft im Kernäquator eine dunkle Linie, die in der Längsachse der Zelle liegt. Direkte und indirekte Segmentierung und Fragmentierung laufen also scheinbar nebeneinander her.

Nedjelski hat diese Zellteilungsverhältnisse bei verschiedenen Tumoren näher beschrieben, in jüngster Zeit wies Klemensiewicz auf die Bedeutung und Verbreitung der amitotischen Zellteilung hin. Diese tritt auch als Zwischenglied bei der mitotischen Zellteilung auf, besonders unter veränderten Lebensverhältnissen der Zelle. Die Kernteilungsfiguren und die zahlreichen zweikernigen Zellen weisen darauf hin, daß der „homogene Innenkörper“ kein Hindernis für die Kernteilung darstellt, dagegen verzögert er vielleicht die Teilung des Cytoplasmas, welches scheinbar oft nur noch in ganz geringer Masse in der peripheren Zone vorhanden ist. Letzterer Umstand erklärt auch die Dürftigkeit des Zelleibes der Tochterzellen.

Degenerationsformen, wie sie in dem Tumor recht häufige sind, stellen die oben beschriebenen an dritter Stelle aufgeführten Zellen dar. Sie zeigen das Bestreben, Kugelgestalt anzunehmen, was vielleicht als Kontraktionsstellung aufzufassen ist. Infolgedessen nimmt der Zelldurchmesser ab; der Kern erscheint zuweilen verkleinert. Die erhöhte Tinktionsfähigkeit wurde bereits erwähnt. Sie ist oft eine so hochgradige, daß es schwer ist, die Struktur des Kerninneren zu unter-

scheiden. Zuweilen zeigen sich im Innern größere helle chromatinfreie Flächen, die öfters der Kernhülle breit aufsitzen. Die Kernhülle erscheint manchmal schalig verdickt, in anderen Fällen lückenhaft (es liegen sich zwei halbkugelige dunkle Gebilde gegenüber) oder völlig geschwunden. Dann sieht man im dunklen Cytoplasmaleib eine ganz helle Zone, in der mehrere rundliche, dunkle, kompakte Massen sich gegenüberliegen. Das Cytoplasma ist dichter geworden und färbt sich intensiver, zuweilen erscheint es feinst gekörnt. Wie weit die beobachteten Bläschen als Degenerationserscheinungen zu deuten sind, werde ich weiter unten besprechen. Außerdem finden sich Zellen mit verbreitertem Kontur, die mit einer homogenen, stark lichtbrechenden Masse erfüllt sind. Ein Kern ist nicht zu unterscheiden. Vakuolen, wie sie Enderlen und Justi abbilden, konnte ich nicht beobachten. Die Zellform ist also kurz folgende:

Rundliche Zellen mit oft zwei oder mehr Kernen. Dieser ist stets an der Zellhülle gelagert und buchtet dieselbe meist stark vor. Das Cytoplasma ist an der Zellhülle zusammengeballt und färbt sich mit polychromem Methylenblau oder Thioninblau tiefblau, ebenso wie die Chromatinklumpen des Kerns, die oft randständig angeordnet sind. Dem Kern liegt ein mehr oder minder großer heller Hof an. Des öfteren erscheint der Cytoplasmasaum metachromatisch rötlichblauviolett getärbt.

Die Zellen sind also Plasmazellen nach dem Marschalko'schen Typus.

Waldeyer bezeichnete mit dem Namen „Plasmazellen“ gewisse, im Gegensatz zu den fixen, cytoplasmaarmen Bindegewebszellen ein deutliches Zellplasma aufweisende Zwischenzellen des Hodens, der Carotis- und der Steißbeindrüse etc.

Er ließ aber, um Verwechslungen vorzubeugen, diese Bezeichnung fallen, als Unna sie für eine Zellform einführte, die sich nach ihm durch eine spezifische Tinktionsfähigkeit auszeichnet, auf die er als Hauptcharakteristikum ganz besonderen Wert legte. Seine Färbemethode bestand in Behandlung der Schnitte mit polychromem Methylenblau und Differenzierung mit Kreosol oder mit Glyzerinäther. Die Zellen zeigten einen hellen Kern mit häufig randständigem Chromatin und ein dunkles, feinkörniges Protoplasma. Unna bezeichnete sie als pathologische Gebilde bindegewebiger Abkunft. Mitosen beobachtete er nicht.

Jadassohn, nach ihm auch Neisser (1), Marschalko u. A., wiesen nach, daß die Unna'sche Färbemethode in keiner Weise eine spezifische ist.

v. Marschalko war es, der als erster die morphologischen Eigenschaften der Plasmazellen in gebührender Weise in den Vordergrund stellte und den Zellcharakter dahin präzisierte: Rundliche Zellen, deren Protoplasma unregelmäßig verteilt, gegen den Rand der Zelle gezogen

und hier am stärksten gefärbt erscheint, während im Innern ein heller Hof entsteht. Die Kerne sind rund, liegen fast ausnahmslos exzentrisch oder bei den ovalen Plasmazellen in dem einen Pole, besitzen ein charakteristisches Chromatingerüst mit 5—8 meistens an der Peripherie sitzenden, groben Chromatinkörnchen und einem, seltener zwei Kernkörperchen. Infolge des reichlichen Chromatingehaltes tingiert sich der Kern dunkel, und nur, wenn die Entfärbung längere Zeit fortgesetzt wird, entfärbt er sich und wird bläschenförmig. v. M. stellte die Lymphocytennatur als erwiesene Tatsache, die eventuelle Umwandlung von Plasmazellen im Bindegewebe als wahrscheinlich hin.

Eine lange Reihe von Autoren beschäftigte sich in der Folgezeit mit der Plasmazellfrage. Es würde an dieser Stelle zu weit führen, wollte ich die Ansichten der verschiedenen Beobachter registrieren; erwähnt sei nur, daß Hodara, Schottländer und Krompecher eine Pseudo- resp. atypische Plasmazelle aufstellten. Jedenfalls schwankte das Bild derartig, daß Paltauf mit Recht sagen konnte, die Plasmazelle sei geeignet, das Erbe der „Rundzelle“ anzutreten.

Im allgemeinen, zuletzt bei Enderlen und Justi hat der Marschalkó'sche Typus Geltung gefunden.

Die Plasmazellen wurden mit Bindegewebszellen, Leukocyten und Lymphocyten genetisch in Verbindung gebracht. Für die hämatogene Herkunft der Plasmazellen treten ein: Jadassohn, von Marschalkó, Darier, Schottländer, Marchand, Enderlen, Justi, Krompecher, Paltauf, Schlesinger, Joannowicz und Almkvist, die drei letzteren geben auch die Möglichkeit zu, daß die Plasmazellen aus Bindegewebszellen entstehen. Die histiogene Abkunft verfechten Unna und Pappenheim.

Aus der Zahl der Gründe für die erstere Anschauung möchte ich das normale Vorkommen von Plasmazellen im Lig. ovarii (Schottländer), im interacinären Gewebe des Zungengrundes (Joannowicz), in der Darmschleimhaut („where they practically form the entire tissue between the epithelium and the muscularis mucosa“ Councilman), an den Drüsen des Zungengrundes und in Lymphdrüsen, Milz und Knochenmark (Jadassohn, Marschalkó, Enderlen und Justi, Wright) hervorheben.

Eine Brücke zwischen beiden Anschauungen schlägt Marchand (3) in seiner Monographie über den „Prozeß der Wundheilung“ (zitiert nach Enderlen und Justi, Deutsche Zeitschrift für Chirurgie Bd. 62, S. 86), indem er Plasmazellen aus Lymphocyten, diese Zellen aber auch aus Adventitiazellen (adventitielle Klasmatocyten) hervorgehen läßt.

„Nachdem ich mich überzeugt habe, daß die Adventitialzellen der kleinen Gefäße des großen Netzes sehr frühzeitig nach Erregung eines Entzündungs-

vorganges zu wuchern beginnen und große bewegliche Phagocyten hervorbringen, aus denen sodann auch kleine, den Lymphocyten durchaus gleichende Zellen hervorgehen, so halte ich mich, mit Rücksicht auf die Veränderungen in dem wuchernden Bindegewebe (sowie auf andere Erscheinungen im Gebiete der lymphoiden Neubildungen), zu der Annahme berechtigt, daß die Blutgefäße regelmäßig von einer Anzahl Zellen begleitet werden, welche die Fähigkeit besitzen, Elemente von der Beschaffenheit der Lymphocyten und der großen einkernigen Leukocyten zu produzieren (unter gewissen Umständen auch Riesenzellen und kernhaltige rote Blutkörperchen), daß ferner die Möglichkeit vorliegt, daß die Zellen in die Blutbahn gelangen (wie beim Embryo und gewöhnlich in den blutbildenden Organen) und auf diese Weise wirkliche Leukocyten bilden. Die Umwandlung in gewöhnliche multinukleäre Zellen, die Bildung der Granula in den Zellen, die Veränderung der Kernformen sind sekundäre Erscheinungen, welche zum Teil in der Blutbahn, zum Teil wohl in bestimmten Organen, z. B. in dem Knochenmark stattfinden.

Ich bezeichne die ganze Gruppe dieser außerhalb der Gefäße gebildeten Zellen als „leukocytoide" Zellen, rechne also zu diesen sowohl die kleinen lymphoiden Zellen der kleinzelligen Infiltration, als die Plasmazellen in ihren verschiedenen Modifikationen, die Mastzellen, die großen Phagocyten der serösen Höhlen. Durch diese Auffassung wird allerdings die Lehre von der Spezifizität der Leukocyten modifiziert, immerhin bleibt der Formenkreis dieser Elemente im wesentlichen derselbe. Die Möglichkeit der Entstehung leukocytoider Elemente, man kann sagen in allen Teilen gefäßhaltigen Gewebes, erklärt viele bisher kaum verständliche Erscheinungen, z. B. die Massenproduktion von Leukocyten in kurzer Zeit ohne erhebliche Veränderungen in den sog. blutbildenden Organen.

Die Herkunft der Exsudatzellen, d. h. der bei der akuten Entzündung im Exsudat auftretenden multinukleären Zellen, durch Auswanderung aus Gefäßen, wird durch diese Auffassung in keiner Weise beeinträchtigt.

Eine Umwandlung leukocytoider Zellen (Lymphocyten, Plasmazellen usw.) in Bindegewebszellen halte ich nicht für wahrscheinlich. Auch erscheint mir eine Verallgemeinerung der Herleitung der leukocytoiden von den Bindegewebszellen überhaupt nicht zulässig." Siehe auch MARCHAND (2).

Entwicklungsgeschichtlich ließe sich eine genetische Beziehung zwischen Bindegewebe und Markelementen konstruieren, da ja das Knochenmark nach Einwucherung einer Periostknospe in die Knorpelknochenmasse entsteht, seine Elemente also wohl aus einer Wucherung der die Knospe resp. das Gefäßchen begleitenden Zellen (adventitielle Klasmatocyten) hervorgehen dürften.

Zum Schluß möchte ich noch eine Arbeit COUNCILMAN's erwähnen, deren Ergebnisse (durch HOWARD bestätigt) ganz außerordentlich für die hämatogene Abkunft der Plasmazellen sprechen. Obwohl die Veröffentlichung seiner Untersuchungen bereits im Jahre 1898 erfolgte, haben sie doch bis jetzt in der deutschen Plasmazellenliteratur keine Berücksichtigung erfahren, da sie wohl wegen ihres Titels „Akute interstitielle Nephritis" nicht die Aufmerksamkeit der betreffenden Autoren erregten.

Die akute interstitielle Nephritis wird charakterisiert durch eine diffuse und herdweise Infiltration des interstitiellen Gewebes der Nieren mit Zellen, welche UNNA unter dem Namen Plasmazellen beschrieben hat. (COUNCILMAN führt Charakteristika der beobachteten Zellen an, die denen der Plasmazellen entsprechen. Er hebt auch die exzentrische Lage des Kerns hervor, den hellen Hof erwähnt er nicht, dieser ist jedoch in den Abbildungen bei vielen Zellen sichtbar.) Die herdweise Anordnung der Infiltration ist deutlich ausgesprochen; selbst in den Fällen, wo alle Teile der Nieren einige interstitielle Infiltration zeigen, sind die Zellen sehr reichlich in Herden angehäuft. Diese Herde finden sich vorzugsweise: 1. an der Basis der Pyramiden, 2. um die erweiterten Zweige der Venae stellatae, 3. um die Glomeruli herum. In einer beträchtlichen Anzahl von Fällen enthalten die Blutgefäße der Pyramidengrenzzone zahlreiche lymphoide und Plasmazellen, ohne daß im interstitiellen Gewebe irgend eine Infiltration sichtbar ist. Die neuen Zellen in den Interstitien entstammen den Blutgefäßen und vermehren sich durch mitotische Teilung. Die Zellen können als Plasma- oder als lymphoide Zellen auswandern und die letzteren sich dann im Gewebe zu Plasmazellen umbilden. Zuweilen sieht man die Gefäße vollgestopft mit Zellen, während in den Interstitien nur ganz geringfügige Veränderungen sichtbar sind, in anderen Fällen wiederum Herde, wo in den Gefäßen nur wenige Zellen liegen. Bei Diphtherie, Scharlach und wahrscheinlich in einer ganzen Anzahl von Infektionskrankheiten werden Plasmazellen in der Milz, im Knochenmark in zahlreichen Gruppen und bis zu einem gewissen Grade in den Lymphdrüsen gefunden. In der Milz werden sie von den Zellen der MALPIGHI'schen Körperchen, welche oft hauptsächlich aus ihnen zusammengesetzt sind, und bis zu einem gewissen Grade von den Zellen in der Pulpa gebildet. (Siehe auch v. MARSCHALKÓ.) Übergänge von kleinen Lymphocyten zu großen Plasmazellen wurden beobachtet. (Siehe SCHLESINGER's Befunde bei lymphatischer Leukämie.) Als Degenerationserscheinungen treten Tröpfchen von Hyalin und Vakuolen auf.

COUNCILMAN nimmt eine positive Chemotaxis für die Plasmazellen durch Substanzen an, welche im Urin sich finden mögen und auf das interstitielle Gewebe an verschiedenen Stellen ihren Einfluß ausüben. In einer Anzahl von Fällen, welche mikroskopisch und in Kultur untersucht wurden, waren die Nieren steril. In den Fällen, wo Bakterien gefunden wurden, konnten sie nur in geringer Anzahl in Kulturen, nicht bei der mikroskopischen Untersuchung nachgewiesen werden. In dem Bereich der Herde konnten Bakterien nicht konstatiert werden. In drei Fällen waren Plasmazellen bei bestimmt bakterieller Erkrankung der Nieren im interstitiellen Gewebe nur in der Peripherie der purulenten Herde vorhanden. Im übrigen verweise ich auf das interessante Original, das die Ergebnisse der Beobachtung einer sehr großen Reihe von interstitiellen Nephritiden bei akuten Infektionskrankheiten enthält.

Es dürfen also die Plasmazellen in enge genetische Beziehung zu den Lymphocyten gebracht werden, die zum Teil ja auch aus bindegewebigen Elementen (adventitielle Klasmatocyten, MARCHAND) oder vielleicht auch aus Kapillarendothelien (BORST) hervorgehen können.

In zahlreichen bisherigen Beschreibungen der Plasmazellen fand ich wohl die exzentrische Lage des oder der Kerne hervorgehoben, nirgends aber das oft außerordentlich starke Hervorbuchten über den Zellkontur resp. die Kürze der Strecke erwähnt, mit welcher der Zellkern dem Cytoplasma anliegt.

Wie ist die exzentrische Lage des Kerns zu erklären?

„Durch einseitige Entfaltung des Zelleibes wird das Zentrum der Zelle zu einem Hof, in den der Kern hineinragt, während an dessen äußerer Seite ein deutlicher Protoplasmasaum meistens fehlt.“ Diese Erklärung der exzentrischen Lage des Kerns, welche v. Marschalkó gibt, erscheint mir unzulänglich. Die Lage des Hofes zum Kern in den Plasmazellen ähnelt sehr der des Mikrozentrums resp. der Astrosphäre, wie sie Heidenhain in seinen „Neuen Untersuchungen über die Zentralkörper“ (siehe auch die Abbildungen zweier Erythroblasten Fig. 15 und 18, die ein den Plasmazellen ganz ähnliches Bild zeigen) gibt: „. . . . so finden wir, daß der Regel nach das Mikrozentrum an diejenige Stelle des Kernumfanges zu liegen kommt, an welcher die größte unter sich zusammenhängende Ansammlung protoplasmatischer Massen statthat, nie aber findet es sich in der dünnen Protoplasmalage, welche den exzentrisch gelegenen Kern auf der Außenfläche überzieht.“ — „Beträgt der Durchmesser des Kerns weniger als der halbe Durchmesser der Zelle, so liegt der Kern an der Zellperipherie und das Mikrozentrum befindet sich in der Regel genau in der Mitte des Zelleibes.“ Heidenhain betrachtet bekanntlich das Mikrozentrum als Insertionsmittelpunkt einer großen Reihe radiär gerichteter, kontraktiler Zellenfäden und so sieht er die Ursache für die Wanderungen des Kerns „in dem möglichst weit fortgeführten Ausgleich der Spannungsunterschiede der organischen Radien . . .“ (Seite 534). Ich konnte wohl die Delle im Kern, aber weder Zentrosomen, noch den van Beneden'schen Körnerkranz oder die Radien beobachten, was wohl auf eine mangelhafte Färbetechnik, vielleicht aber auch auf einen Degenerationsvorgang der Zentrosomen zurückgeführt werden kann.

Eine dauernd exzentrische Lage des Kerns könnte daraus resultieren, daß bei den als Tochterform bezeichneten Plasmazellen, deren Cytoplasma nur halbmondförmig dem Kern anliegt, an der entgegengesetzten Seite eine Verschmelzung von Zell- und Kernhülle eingetreten ist. Dagegen sprechen aber die Fälle, in denen man zwischen Zellhülle und Kern einen, wenn auch schmalen Cytoplasmasaum beobachtet.

Bestehen lebhafte Strömungen im Cytoplasma, speziell vielleicht an der einen Seite des Kerns, dann wird letzterer peripheriewärts gedrängt werden können.

Eine Wanderung nach der „Zona limitans“ der Zelle zu sieht man den Kern bei allen sezernierenden Zellen antreten, er wird gleichsam von den Sekretmassen verdrängt. Möglich wäre es auch, daß infolge

reichlicher Abgabe von Stoffwechselprodukten eine Anderung im spezifischen Gewichte des Kerns eintritt, oder daß es die anziehende Wirkung gewisser chemischer Substanzen ist, die ihn der Zellhülle sich nähern läßt. Diese Verhältnisse kommen aber bei den Plasmazellen kaum in Betracht, da man den Kern nicht wandern, sondern an einer Stelle der Zellhülle verharren sieht.

Herr Dr. Eugen Albrecht wies mich daraufhin hin, daß die Lagerung des Kerns von dem Auftreten des hellen Hofes, eines „homogenen Innenkörpers“ und dessen fortschreitender Entwicklung abhängig sei. Die Zellbilder zeigten die Richtigkeit dieser Annahme, besonders bei Zweikernigkeit. Entwickelt sich der Hof an den einander zugewendeten Seiten der Kerne, so rücken sie an die Pole, im anderen Falle werden die Kerne mit zunehmender Größe des Hofes eng aneinander gedrängt. Eine Ausstoßung des Kernes konnte ich nicht beobachten.

Wie entsteht dieser helle Hof?

Die Deutung, daß er durch „artefizielle Retraktion“ des Kernes (siehe Lazarus, Nothnagel Bd. VIII S. 46) hervorgerufen wird, kann wohl nicht auf die Plasmazellen angewendet werden.

Heidenhain schreibt (l. c. Seite 641): „Bei allen diesen Erscheinungen einer besonderen Differenzierung oder Färbbarkeit im weiteren Umkreise der Zentrosomen oder des Mikrozentrums ist nun vor allem aber festzuhalten, daß diese Dinge an die Gegenwart der zentrierten Zellfäden gebunden sind . . . .“

„Diese Änderungen der Färbbarkeit können ohne weiteres darauf zurückgeschoben werden, daß die im Innern der Sphäre gelegenen Enden der strahlig zusammenlaufenden Protoplasmafäden unter anderen Lebensbedingungen stehen als ihre entsprechenden, nach auswärts gewandten Verlaufsstrecken. . . . Innerhalb der Astrosphäre der Leukocyten sinkt die Ausdehnung der Interfilarräume auf ein unbestimmbares Maß herab, die ganze Struktur wird häufig (in physikalischem Sinne) unauflösbar.“ Er führt also die veränderte Färbbarkeit auf Veränderungen des Stoffwechsels und die Abnahme der interfilaren Räume zurück.

Da der helle Hof der Zelle in unmittelbarer Nähe des Kerns auftritt, so liegt die Annahme nahe, daß es sich um ein Produkt des letzteren handelt.

Für diese Entstehung spricht auch das Vorkommen heller, basochromatinfreier Felder, um die sich die Chromatinklümpchen rings herum gruppieren und die von der hellen Cytoplasmazone nur durch die Kernhülle getrennt werden. Ich erinnere auch an die feinen, wasserhellen Bläschen, die gelegentlich an der Kernhülle auftreten. Ist der „Innenkörper“ ein Produkt des Cytoplasmas, so weist die ständige Lage am Kern darauf hin, daß er in Wechselwirkung mit dem letzteren entsteht. Durch diese helle Hofmasse wird die farbempfängliche Sub-

stanz des Cytoplasmas verdrängt, die sich dann in dichterer Anordnung an der Zellhülle gruppiert, wodurch die dunklere Tinktion des Plasmasaumes hervorgerufen wird. Diese Erklärung erscheint mir zwangloser als diejenigen von Schottländer und Enderlen und Justi, von denen ersterer die färbbaren Massen für die Chromatinreste eines zerfallenen zweiten Kernes hält, während die letzteren der Auffassung Ausdruck geben, daß es sich hier um die Aufnahme einer tingiblen Substanz handelt, „weil die Körnchen erst am Zellrande auftreten, und weil die Färbung von hier nach dem Kern zu allmählich sich ausbreitet.“ Am besten erkläre ich mir diese Gruppierung chromophiler Substanz an der Zellhülle, das leise Abklingen nach dem Kern zu und das schließliche Verschwinden am Kern in der Weise, daß ich der lebenden Substanz der Zelle die Eigenschaften einer Flüssigkeit beilege (siehe auch Albrecht 2 und 3).

Außerordentlich passend erscheint mir der Vergleich der Lebenserscheinungen mit einer Flamme, den Verworn in dem Abschnitt „Struktur und Flüssigkeit“ des Kapitels „Vom Mechanismus des Lebens“ seiner Allg. Physiologie aufstellt, um das Verhältnis zwischen Formbildung und Stoffwechsel zu veranschaulichen. Ich möchte ihn noch auf die Farbdifferenzierung ausdehnen.

Setzen wir statt der Gasflamme einen Flüssigkeitsstrom, der vom Kern ausgeht, und an Stelle des Sauerstoffs der Luft die Flüssigkeit im Cytoplasma, so werden an den Berührungspunkten beider, die an der Zellperipherie am dichtesten liegen werden, Zersetzungen und Synthesen auftreten, deren Ausdruck vielleicht jene tingible Substanz darstellen könnte.

Bei scharfer Beobachtung, besonders aber bei noch stärkerer Vergrößerung erkennt man, daß der helle Hof aus einer großen Zahl feinster Tröpfchen besteht. Es wäre vorstellbar, daß der Kern, den, wie wir oben sahen, vielleicht eine starke Affinität zu bestimmten Bestandteilen des Gewebssaftes nach der Zelloberfläche rücken und diese oft vorbuchten läßt, Flüssigkeit durch die enganliegende, vielleicht verdünnte Zellhülle oder den schmalen Plasmasaum aufnimmt und nach erfolgten Umsetzungen nach der entgegengesetzten Seite der reichlicheren Cytoplasmaanhäufung hin abgibt, daß ferner die Flüssigkeitsteile bei ihrem Durchtritt durch die Kernhülle von der fettartigen Substanz derselben (Quincke, Lehmann, E. Albrecht (3 u. 4)) einen feinen Überzug erhalten und dann quasi als feine Emulsion im Zelleib auftreten. Bei lebhafter Absonderung resp. stärkerer Strömung könnten infolge des stärkeren Druckes a tergo die Tröpfchenreihen zu Flüssigkeitssäulen konfluieren, die radiär nach der Oberfläche gerichtet sind, in der Nähe derselben aber infolge des Widerstandes des Cytoplasmas oder auch entgegenströmender Gewebsflüssigkeit etwas seitlich abgelenkt werden

dürften. Dadurch würde ein Bild ähnlich den zentrierten Radien Heidenhain's entstehen.

Dafür daß in vivo der helle Hof nicht etwa von einer festen, sondern von einer flüssigen Masse gebildet wird, lassen sich verschiedene Gründe anführen. Zunächst die rundliche Gestalt des Innenkörpers, die bei Zweikernigkeit der Zelle eine faßförmige wird. Weiterhin, das Fehlen einer scharf konturierten Begrenzung gegen das Cytoplasma hin. Auch verursacht der „Innenkörper" keine nennenswerte Defiguration des zwischen ihm und der Zellhülle liegenden Kerns. Die Annahme einer Flüssigkeitsansammlung am Kern ist also wohl eine berechtigte.

Wir haben es demnach wohl mit flüssigen Produkten zu tun, die sich stets nur an einer Seite des Kerns, da wo die größte Cytoplasmamasse sich findet, ansammeln. Als solche können hier in Betracht kommen: Glykogen, Mucin, Pseudomucin, Kolloid, Amyloid, Hyalin, Protagon, Vitellin etc. Jedoch ergaben die als spezifisch angegebenen Färbemethoden keinen positiven Anhaltspunkt. Für Hyalin konnte dessen reichliches Vorkommen in der Nähe der Gefäße und in den Schnitten des einen Tumorknoten als Gitterfiguren um die einzelnen Plasmazellen verwertet werden. Der Unterschied in der Färbbarkeit würde sich vielleicht damit erklären lassen, daß das Hyalin in den Zellen sich in einer anderen chemischen Konstitution befindet, als außerhalb derselben. Da die Menge des Hyalins stets mit dem Umfange der Hämorrhagieen korrespondiert, muß es wohl als Derivat der letzteren angesehen werden. Ich muß also die Frage nach der chemischen Zusammensetzung der Flüssigkeit resp. ihres Gerinnungsproduktes offen lassen.

Diese Vorgänge in der Plasmazelle stehen durchaus nicht ohne Analogon da. Die Langhans'schen Blasenzellen bieten oft ein ganz ähnliches Bild. „In vielen Fällen liegt der Kern seitlich an der Innenfläche der Membran, an anderen scheint er in der Mitte des hellen Kreises zu schweben, auch hier, wie ein Schrauben zeigt, an der oberen oder unteren Wand . . ." (Siehe auch Rogowitsch.)

Mir war eine gewisse Ähnlichkeit aufgefallen, die besonders die großen Plasmazellen mit flächenhaftem hellen Hof (siehe auch Enderlen und Justi's Abbildungen Fig. 3) mit den bei Epithelioma contagiosum zu beobachtenden, veränderten Epithelien zeigen. Die Durchsicht der Literatur (Virchow, Lukomsky, Boeck, Geber, Caspary, Hansemann, Benda, Neisser (2), Kuznitzki) bestätigte diese in Wort und Bild.

Es sei mir gestattet, die von Benda gegebene Beschreibung kurz hier anzuführen: Ein Gentiana tingierter Körper sitzt kalottenartig dem Kerne auf und drängt ihn etwas zur Seite. Gegen den Zelleib ist er nicht mehr durch eine Vakuole begrenzt, sondern durch eine etwas blasser gefärbte, feinfaserige Schicht mit ihm verbunden. Diese wird zu

einem breiten Kegel, während der intensiv gefärbte Körper kleiner wird. Anfänglich liegt letzterer im Zentrum der Bildung (Mikrozentrum? D. A.). Später liegen dunkle Granula in der Masse verteilt. Nach Geber besteht das Wesen des Vorganges in einer hyalinen Entartung der infolge Hyperplasie angesammelten Retezellen.

Unna verlegt die Bildungsstätte des Hyalins bei Epithelioma contagiosum in das Granoplasma und läßt den Prozeß an der Seite des Kerns beginnen. Ebenso vollzieht sich die hyaline Entartung in den Bindegewebszellen der Aktinomykose, des Rhinoskleroms etc.

Die Vorgänge in der Epithelzelle bei Epithelioma contagiosum werden von vielen Autoren im Gegensatz zu Ziegler, Neisser u. A., welche die parasitäre Natur verteidigen, als ein Degenerationsvorgang angesehen.

Ein Zwischenglied zwischen diesem Befunde und dem bei den Plasmazellen bildet die sekretorische, fuchsinophile Degeneration der Mastzellen, welche Prus bei einem Fall von Pferdetyphus beobachtete. Es waren eiförmige, runde, uninukleäre Zellen mit kokkengroßen Gebilden im Protoplasma. Am Rande des letzteren sitzen an einer oder mehreren Stellen purpurne gleichmäßige Gebilde, die horn-, birn-, eiförmig oder schwammig erscheinen. Meist ist nur eine Zellhälfte damit besetzt resp. erfüllt. Der Oberfläche sitzen zuweilen 2—3 kleine, farblose Bläschen entweder gestielt oder direkt auf. Gegen das Zentrum zu stuft sich die diffuse Färbung (Hämatoxylin, Karbolfuchsin) an Intensität ab. „Die degenerierenden Mastzellen produzieren eine flüssige resp. halbflüssige Substanz, die in der Regel erst später an der Oberfläche, seltener schon innerhalb der Zelle erstarrt.“ Da die Substanz nicht voll die tinktorielle Reaktion des Hyalins zeigt (siehe Original) bezeichnet sie Prus als eine Vorstufe desselben.

Die Übereinstimmung dieses Zellbefundes mit dem in meinem Falle ist eine fast völlige, wenn man davon absieht, daß die Vorgänge sich dort in Mastzellen (Sekretgranula?), hier in Plasmazellen resp. Lymphocyten abspielen. Bei den letzteren handelt es sich meiner Ansicht nach nicht um einen ausschließlich degenerativen Vorgang.

Genese der Plasmazellen.

Plasmazellen treten da auf, wo durch irgend einen Reiz ein zahlreicheres Auftreten von Lymphocyten resp. einkernigen Leukocyten hervorgerufen wird. Enderlen und Justi, Schottländer u. a. haben zahlreiche Versuche und eingehende Beobachtungen darüber angestellt. Der Zeitpunkt ihres Auftretens und ihre Menge scheinen von der Größe des Reizes und der Disposition des Bodens abhängig zu sein. Die „Reizungsformen“ der Lymphocyten, welche Türk bei Infektionskrank-

heiten, z. B. Pneumonie im Blute beobachtete, halte ich nach ihrem morphologischen und tinktoriellen Verhalten, für nahe verwandt oder identisch mit den Plasmazellen. Für unfertige, bei einem überstürzten Proliferationsprozeß erzeugte Rundzellformen dürfen sie nicht gehalten werden, denn man sieht sie nicht nur mit ihren morphologischen Charakteristica fortbestehen und größer werden, sondern auch Kernteilungsfiguren und Tochterzellen lassen sich beobachten. Letzteres spricht auch gegen einen degenerativen Vorgang. Es deutet die lebhafte Vermehrung (sehr viel zweikernige Zellen!) auf eine erhöhte Intensität des Stoffwechsels hin, der infolge der Zunahme der Zellmasse gebieterisch eine Vergrößerung der Oberfläche fordert, was durch Zellteilung erreicht wird. Nicht immer wird dieser Ausgleich stattfinden können. Die Zelle wird häufig bald erschöpft werden und degenerieren, wie in unseren Tumoren die zahlreichen pyknotischen Formen zeigen. Nach dem oben Gesagten handelt es sich wohl um einen Funktionszustand der Zelle, welcher durch mechanische oder chemischtoxische Reize hervorgerufen wird. Bakterien konnte Councilman in den Plasmomknötchen bei akuter infektiöser interstitieller Nephritis nicht nachweisen. Die Behauptung Unna's, daß die Plasmomknötchen des Lupus eine spezifische tuberkulöse Neubildung darstellen, ist längst hinfällig geworden.

Sehr interessant ist die Beobachtung, daß in vielen Fällen ein großer Teil der Rundzellen der Dünn- und Dickdarmmukosa aus Plasmazellen besteht (Councilman, siehe auch Schlesinger). Könnte der Plasmazellcharakter nicht der Ausdruck einer vitalen Funktion der Lymphocyten sein? Ist doch die Mukosa der Darmwand, besonders nach den Arbeiten Hofmeister's und seiner Schüler, der Ort, wo die Peptone aufgespeichert und zum Teil umgesetzt werden, und zwar sind es die Lymphzellen („ihre Vermehrung und ihr Wachstum scheint mit der Resorption und Assimilation der stickstoffhaltigen Nahrung aufs innigste zusammenzuhängen", v. Bunge), welche dabei die Hauptrolle spielen. Das Pepton wird von den Kapillaren aus an die Gewebe angegeben. Dann werden vielleicht bei der meist sehr reichlichen Vaskularisation die Zellen der Plasmomknoten dem Saftstrom ganz bedeutende Quantitäten von Eiweißkörpern entziehen können. Der Zerfall speziell dieser Zellen und der Übertritt der Eiweißkörper, deren Umsetzung in der Zelle infolge des Degenerationsvorganges nicht völlig ausgeführt werden konnte, ins Blut, könnte den Anlaß zur Ausscheidung des Bence-Jones'schen Eiweißkörpers nach Analogie der Peptonurie geben.

Ich betrachte die Plasmazelle als farblose Rundzelle (Lymphocyten), deren Zelltätigkeit auf irgend einen Reiz hin exzessiv gesteigert ist und in einer gewissen (erhöhten?[1]) Sekretion d. h. Abgabe einer flüssigen

[1]) Anmerk.: „Les cellules lymphatiques sont, à ce point de vue, des glandes unicellaires mobiles." Ranvier, Traité technique d'histologie. Ebenso

Substanz an die Umgebung Ausdruck findet. In welcher genetischen Beziehung zu den Leukocyten, Mastzellen, eosinophilen Zellen, Myelocyten und den Erythroblasten die Plasmazellen stehen, müssen weitere Untersuchungen lehren. Vielleicht stellen sie verschiedene Tätigkeitsgrade der Lymphocyten dar, deren höchsten die Plasmazelle repräsentiert. Die verschiedenen Formen der farblosen Rundzellen dürften also den verschieden hohen resp. verschiedenartigen Reizen (Ernährungsverhältnisse, Toxine etc.) entsprechen, die auf die Urform, den Lymphocyten, einwirken. Mit den Erythroblasten zeigen sie eine große Formverwandtschaft.

Nach Rindfleisch liegt der Kern der Hämatoblasten stets exzentrisch, zeigt kein Kernkörperchen, sondern nur ein dichtes körniges Innere. Er ist scharf abgegrenzt, oft noch mit einem schmalen Hals gegen den Zelleib.

Howell (siehe Albrecht(1)) beschreibt die „mature form of erythroblasts“ in folgender Weise: Der Kern dieser Form ist im allgemeinen kleiner, sowohl relativ wie absolut, als jener der unreifen Zellen. Der Kern zeigt gewöhnlich gar keine Struktur, sondern ist gleichmäßig tief dunkel gefärbt, als ob die chromatische Masse überallhin diffundiert wäre. Ganz gewöhnlich findet man den Kern exzentrisch oder partiell ausgestoßen. In dem Kern der Zwischenformen zuweilen stark tingierte große und kleine Klumpen.

E. Albrecht(1) gibt eine sehr eingehende Beschreibung, auf deren Original ich verweise.

Vergleicht man damit das Bild, welches die jungen Plasmazellen bieten, so unterscheiden sich die Erythroblasten von den letzteren fast nur durch den Hämoglobingehalt ihres Cytoplasmas. [1])

Schlußergebnis.

In dem oben ausführlich beschriebenen Falle lag also ein aus Plasmazellen gebildeter, metastasierender bösartiger Tumor vor. Wir können dem Myelom ein Plasmacytom oder Plasmom an die Seite stellen. Den ersten Namen möchte ich vermeiden, da Eisen mit dem Namen „Plasmocyte“ gewisse Überbleibsel des extranuklearen Teils kernhaltiger Erythrocyten bezeichnet, die er im Blute von Batrachoseps attenuatus fand und auch beim Menschen beobachtete. Die Bezeichnung „Plasmom“ fasse ich aber nicht im Unna'schen Sinne als Anhäufung

---

Ehrlich, Zeitschr. f. klin. Med. 1880 I p. 555 und Löwit, Beitr. zur Path. 1891 10.

[1]) Anmerk.: Denys, Howell und Löwit lassen die Erythroblasten aus kernhaltigen, hämoglobinfreien Zellen entstehen. Nach Cadet, Pouchet, Hayem u. a. gehen sie aus einer (direkten oder indirekten) Umwandlung von Leukocyten hervor. (Siehe Ziegler.)

gewisser histiogener Rundzellen auf, sondern als einen Tumor hervor gerufen durch Hyperplasie eines bestimmten Zellelementes des Markes.

Im weiteren Sinne wird die Bezeichnung Plasmom auch für die unter gewissen Umständen auftretenden, zirkumskripten Anhäufungen von Plasmazellen in anderen Geweben anzuwenden sein.

Das Plasmom (es empfiehlt sich vielleicht das Beiwort „maligne" hinzufügen) stellt also eine besondere Art des Myeloms dar, seine Zellen befinden sich in einem gewissen, zum Teil vielleicht von der Vaskularisation des Tumors abhängigen Funktionszustande.

Was beim Myelom über Differentialdiagnose und Ätiologie gesagt wurde, gilt auch für das Plasmom, nur daß hier die pathologisch-anatomische Diagnose durch den eigenartigen Zellcharakter sehr erleichtert ist.

Vielleicht führt beim Plasmom der eigentümliche Zellcharakter zur Annahme einer parasitären Erkrankung. In unserem Zellbilde fand sich kein Anhaltspunkt dafür. Jedenfalls kommen wohl chemisch-toxische Reize ätiologisch in erster Linie in Betracht.

Ich möchte noch bemerken, daß im Anschluß an die Wright'sche Publikation über die Plasmazellnatur seines Myelomfalles in der amerikanischen Literatur Stimmen (z. B. Welch) laut wurden, die dafür plädierten, daß diese eigenartige Tumorform den Granulomen zugerechnet werden solle. Eingehende Untersuchungen über das Vorkommen von Plasmazellen und Plasmomknötchen, besonders im Knochenmark, in Milz, Lymphdrüsen und sonstigen lymphatischen Geweben, speziell auch bei Infektionskrankheiten (z. B. bei Hyperplasie der Markzellen im Fettmark), bei Leukämie (siehe Schlesinger's Befunde etc.) werden vielleicht Licht in die unklaren ätiologischen Momente dieser eigenartigen Knochenmarkerkrankungen bringen können.

Herrn Prosektor Dr. Eugen Albrecht spreche ich für die liebenswürdige Unterstützung bei Abfassung dieser Arbeit meinen verbindlichsten Dank aus.

Nachtrag.

Nach Anfertigung der Tabelle (Nov. 1902) fand ich noch folgende Fälle von Myelom in der Literatur:

Weber „Mollities ossium doubtful whether carcinomatous or syphilitic". Nach dem klinischen und dem makroskopischen und mikroskopischen anatomischen Befunde lag wohl ein Myelom vor. Über weitere Fälle berichten Klebs, Hamburger (je zwei Fälle), Bradshaw, Bouchatal und Chapochnikow, Ewald, Bozzolo, Thomas und Mc Callum. Die beiden letzteren beschäftigen sich besonders eingehend mit dem Zellcharakter, konstatieren gewisse Ähnlichkeit der Tumorzellen mit den Plasmazellen, heben aber besonders das Fehlen der färberischen Reaktion hervor. Mc Callum bringt die Geschwulstzellen in nahe genetische Beziehung zu den Myelocyten. Leider verbietet mir der Raum ein Eingehen auf diese Arbeiten.

Literaturverzeichnis.

E. Albrecht (1), I.-D., München 1902.
— (2), Sitzungsber. d. Ges. f. Morph. u. Phys., München 1898, Heft III.
— (3), Ergebnisse der allg. Pathologie (Lubarsch-Ostertag) Bd. II u. VII 1896 und 1900.
— (4), Beiträge z. path. Anat., Prof. Dr. Bollinger zum 60. Geburtstage gewidmet, Wiesbaden 1903.
Almkvist, Arch. f. Dermat. Bd. 58 Heft 1 u. 2.
Askanazy, Arch. f. klin. Medizin Bd. 68 Heft 1 u. 2 1900.
Baumgarten, Arbeiten aus d. path. Institut Tübingen Bd. 2 H. 3 1899.
Bence-Jones, Philos. Transactions of the Royal Society of London I 1848.
Benda, Dermat. Zeitschr. 2 1895.
Bettmann, bei Lazarus.
Boeck, Vierteljahrschrift f. Dermat. 1875.
Bozzolo, La clinica med. italiana Bd. 38 1898 (bei Senator).
Bradshaw (1), British Med. Journal Bd. II 1901.
— (2), Münch. med. Wochenschr. 1902 (dort weitere Literatur).
Buch, I.-D., Halle 1873.
Bouchatal u. Chapochnikow, Russ. Arch. f. Path. Bd. VII 1899 (zit. nach Centralbl. f. allg. Path. Bd. 10 1899).
v. Bunge, Lehrbuch der Physiologie, Leipzig 1901.
Caspary, Vierteljahrschrift f. Dermat. 1882.
Councilman, Journal of Experimental Med. 1898.
Darier, Annales de dermat. T. VI 1895 u. T. VII 1896 (bei v. Marschalkó).
Dowse, Transactions of the Pathol. Society of London Bd. XXIII 1872.
Eisen, Proceed. of the California Acad. of science 3. ser. Zool. V. 1 1897.
Ellinger, I.-D., Königsberg 1898.
Enderlen u. Justi, Zeitschr. f. Chirurgie 62 1902.
Ewald, Wiener klin. Wochenschr. X 1897.
Geber, Vierteljahrsschr. f. Dermat. XIV 1882.
Grawitz, Virchow's Archiv Bd. 94.

Hamburger, John Hopkins Bullet. XII 1901.
Hammer, Virchow's Archiv Bd. 137.
Hansemann, Berl. klin. Wochenschr. 1894.
Heidenhain, Arch. f. mikr. Anatomie XLIII 1894.
Hirschberg, Ziegler's Beitr. z. path. Anat. Bd. VI.
Hodara, Monatshefte f. prakt. Dermat. Bd. XXII.
Hofmeister, siehe bei Bunge.
Howell, Journ. of Morph. Vol. IV 1890 (bei Albrecht [1]).
Howard, Americ Journal of Med. Sciences 1901.
Jadassohn, Verhandl. d. Deutsch. Dermat. Gesellsch., 2. Kongr. 1891.
Joannovics, Zeitschr. f. Heilkunde Bd. XX 1899.
Israel, Deutsche med. Wochenschr. 1890.
Kahler, Wiener med. Presse 1889.
Kalischer, Deutsche med. Wochenschr. XXVII 1901.
Kaufmann, Lehrbuch d. spez. pathol. Anat., Berlin 1896.
Klebs, Allg. Pathologie, Jena 1889.
Klemensiewicz, Ziegler's Beitr. 1903.
Krompecher, Ziegler's Beitr. Bd. XXIV 1898.
Kühne, Zeitschr. f. Biologie XIX 1883.
Kuzwitzky, Arch. f. Derm. XXXII 1895.
Langhans, Virchow's Arch. Bd. 128 1892.
Lazarus, Anämie, Nothnagel's Spez. Path. u. Therap. Bd. VIII.
Lehmann bei E. Albrecht (3).
Lukomsky bei Geber.
Mc Callum, Journal of Exper. Med. VI 1901.
Macintyre, Medico-chirurgical Transactions 1850.
Magnus-Levy, Verhandl. des Kongr. f. innere Med. 1900.
Marchand (1), Berl. klin. Wochenschr. 1886.
— (2), Verhandl. der Deutschen pathol. Ges. IV. Tagung 1901.
— (3) bei Enderlen u. Justi.
Marckwald, Virchow's Arch. 141.
v. Marschalkó (1), Arch. f. Dermat. Bd. XXX.
— (2), Centralblatt f. allg. Pathol. X 1899.
Matthes, Verhandl. des XIV. Kongr. f. innere Med. 1896.
Naunyn, Deutsche med. Woch. XXIV 1898, Vereinsbeilage.
Nedjelski, Ziegler's Beitr. XXVII 1900.
Neisser (1) bei v. Marschalkó, Arch. f. Derm. XXX.
— (2), Verhandl. d. Deutsch. Ges. f. Derm. IV. Kongr.
Nothnagel, Festschrift zu Virchow's 70. Geburtstage II. Teil, Berlin 1891.
Paltauf, Lubarsch-Ostertag's Ergebnisse d. allg. Pathol. I. Abt. 1896.
Pappenheim, Virchow's Arch. 169 1902.
Pertik, Wiener med. Woch. 1890.
Ponfik, Virchow's Arch. Bd. 56 1872.
— bei Kaufmann.
Prus, Centralbl. f. Path. 1895.
Quincke bei E. Albrecht (3).
Raschke, Prager med. Wochenschrift 1894.
v. Recklinghausen, Festschrift zu Virchow's 70. Geburtstage I. Teil 1891.
Ribbink, I.-D., Amsterdam 1892 (bei Senator).
Rindfleisch, I.-D. 1902, zit. nach Albrecht.
Rogowitsch, Ziegler's Beitr. etc. IV 1889.
Rosin, Berl. klin. Woch. XXXIV 1897.
Runeberg, Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. XXXIII.
v. Rusticky, Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie Bd. III 1873.
Scheunenberger, Virchow's Arch. 165 1901.
Schlesinger, Arth., Virchow's Arch. 169 1902.
Schlesinger, H., Beitr. zur Klinik des Rückenmarks und der Wirbeltumoren, Jena 1898.
Schmaus u. Albrecht, Lubarsch's Ergebn. d. allg. Path. 1896.
Schmorl, Verhandl. d. Deutsch. path. Ges. 1901.
Schottländer, Über Eierstockstuberkulose, Jena 1897.
Seegelken, Deutsch. Arch. f. klin Med. LVIII 1897.
Senator, Berl. klin. Wochenschr. XXXVI 1899.
Spiegelberg, I.-D., Freiburg 1894.
Sternberg, M., Nothnagel's Spez. Path. u. Ther. Bd. VII 2.

Stokvis, Nederl. Tijdschr. voor Geneeskunde 1891.
Stort, I.-D., Berlin 1877.
Süssmann, I.-D., Leipzig 1897.
Thomas, Boston med. and surg. Journal 145 1901.
Türk, Klinische Untersuchungen über das Verhalten des Blutes bei akuten Infektionskrankheiten, Wien u. Leipzig 1898.
Unna (1), Monatsh. f. prakt. Dermat. XII.
— (2), Berl. klin. Wochenschrift 1892 u. 1893.
— (3), Monatsh. f. prakt. Dermat. XIX 1894.
Verworn, Allg. Physiol., Jena 1901.
Volkmann bei Kaufmann.
Waldeyer, Sitz.-Bericht der Pr. Akad. d. Wissensch. 1895.
Weber, Transactions of the Path. Soc. of London XIII 1867.
Welch bei Hamburger.
Wieland, I.-D., Basel 1893.
Winkler, Virchow's Arch. Bd. 161 1900.
Wright, Journal of the Boston Soc. of Med. Sciences Vol. IV, Boston 1900.
Zahn, Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie Bd. 22.
Zeehuysen, Tijdschr. voor Geneeskunde 1893 (bei Senator).
Ziegler, Allg. u. spez. pathol. Anatomie, Jena 1898.

Abdruck aus
„Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie"
herausgegeben von Professor Dr. Ernst Ziegler,
Band XXXV.

Lebenslauf.

Ich wurde zu Neisse, Oberschlesien, am 22. April 1877 als Sohn des Fabrikbesitzers Fritz Hoffmann geboren und gehöre dem evangelischen Bekenntnisse an. 4 Jahre hindurch besuchte ich die Volksschule, weiterhin das städtische Realgymnasium, welches ich Ostern 1896 mit dem Zeugnis der Reife verließ, um die Universität Breslau behufs juristischer Studien zu beziehen. Ostern 1897 legte ich die Ergänzungsprüfung in Latein und Griechisch ab. Ende des dritten Semesters trat ich zur medizinischen Fakultät über. Im Wintersemester 1898 bestand ich die ärztliche Vorprüfung, im Jahre 1901 das ärztliche Staatsexamen zu Breslau. Gegenwärtig (1902) bin ich an der Prosektur des Krankenhauses r. d. Isar zu München als Volontärassistent beschäftigt.

Rudolf Hoffmann,
Vol.-Assistent.

Lippert & Co. (G. Pätz'sche Buchdruckerei), Naumburg a/S.

Lippert & Co. (G. Pätz'sche Buchdr.), Naumburg a. S.